

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1913.

THÈSE

114

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

PIERRE CARRIÉ

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né à Paris, le 26 Mai 1885

L'UROBILINE

(RECHERCHES CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES)

Président : M. CHAUFFARD, Professeur

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1913

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1913

THÈSE

N^o 114

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

PIERRE CARRIÉ

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né à Paris, le 26 Mai 1885



L'UROBILINE

(RECHERCHES CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES)

Président : M. CHAUFFARD, Professeur

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1913

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.....	M.	LANDOUZY.
Professeurs.....	MM.	
Anatomie.....		NICOLAS.
Physiologie.....		Ch. RICHET.
Physique médicale.....		WEISS.
Chimie organique et Chimie générale.....		DESGREZ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....		ACHARD.
Pathologie médicale.....	{	WIDAL.
Pathologie chirurgicale.....		TEISSIER.
Anatomie pathologique.....		LEJARS.
Histologie.....		MARIE (Pierre).
Opérations et appareils.....		PRENANT.
Pharmacologie et Matière médicale.....		Auguste BROCA.
Thérapeutique.....		POUCHET.
Hygiène.....		MARFAN.
Médecine légale.....		CHANTEMESSE.
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....		THOINOT.
Pathologie expérimentale et comparée.....		LETULLE.
		ROGER.
		DEBOVE.
Clinique médicale.....	{	LANDOUZY.
		GILBERT.
Maladies des enfants.....		CHAUFFARD.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....		HUTINEL.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		BALLET (Gilbert).
Clinique des maladies du système nerveux.....		GAUCHER.
		DEJERINE.
		DELBET.
Clinique chirurgicale.....	{	QUENU.
		RECLUS.
Clinique ophtalmologique.....		HARTMANN.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		DE LAPERSONNE.
		LEGUEU.
Clinique d'accouchements.....	{	BAR.
		PINARD.
Clinique gynécologique.....		RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique chirurgicale infantile.....		POZZI.
Clinique thérapeutique.....		KIRMISSON.
		ROBIN (Albert).

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
ALGLAVE.	GUENIOT.	LERI.	RICHAUD.
BERNARD (Léon).	GUILLAIN.	LOEPER.	ROUSSY.
BRANCA.	JEANNIN.	MAILLARD.	ROUVIÈRE.
BRUMPT.	JOUSSET (A.).	MOCQUOT.	SAUVAGE.
CAMUS.	LABBE (Henri).	MULON.	SCHWARTZ (A.).
CASTAIGNE.	LAIGNEL-LAVASTINE.	NICLOUX.	SICARD.
CHAMPY.	LANGLOIS.	NOBECOURT.	TANON.
CHEVASSU.	LECÈNE.	OKINCZYC.	TERRIEN (F.).
COUVELAIRE.	LEMIERRE.	OMBREDANNE.	TIFFENEAU.
DESMAREST.	LENORMANT.	RATHERY.	VILLARET.
GOUGEROT.	LEQUEUX.	RETTERER.	ZIMMERN.
GRÉGOIRE.	LEREBOULLET.	RIBIERRE.	

Le Secrétaire de la Faculté : DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE DOCTEUR LOUIS CARRIÉ

Ancien interne des Hôpitaux de Paris



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552007_0044

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR CHAUFFARD

Membre de l'Académie de Médecine

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Internat

- M. le professeur agrégé BEZANÇON (1912-1913).
- M. le docteur ENRIQUEZ (1911-1912).
- M. le professeur agrégé MARCEL LABBÉ (1910-1911).
- M. le docteur ANDRÉ RICHE (1909-1910).

Externat

- M. le professeur GILBERT BALLET (1908-1909).
- M. le professeur BRISSAUD (*in mem.*) (1908-1909).
- M. le professeur agrégé LAUNOIS (1907-1908).
- M. le professeur agrégé NÉLATON (*in mem.*) (1906-1907).

MM. SIREDEY et LAIGNEL-LAVASTINE.

MM. CAMPENON, REYNIER, OMBRÉDANNE et SAVARIAUD.

EXPOSÉ

L'urobilinurie est, en clinique, un fait d'observation courante, mais dont il est difficile de préciser la valeur séméiologique.

La genèse de l'urobiline est, en effet, un problème dont la solution demeure obscure. Elle a été l'objet d'une série de travaux, à la fois cliniques et expérimentaux, dont les résultats, souvent contradictoires, ont permis d'édifier des théories nombreuses. Ainsi sont nées les théories histogénique ou pigmentaire, hépatique, intestinale, entéro-hépatique, rénale et sanguine de l'urobilinurie.

Nous n'avons point, dans ce travail, l'intention de reprendre l'étude de tout le problème de l'urobilinurie, ni de le résoudre. Nous avons observé et étudié quelques faits très précis, cliniques et expérimentaux, et nous avons cherché à les expliquer.

C'est ainsi que l'évolution de l'urobilinurie, au cours des ictères par rétention, nous a paru particulièrement intéressante à étudier. Elle se présente avec des variations dont la netteté et la constance sont si manifestes que nous avons vu là un point de départ très ferme pour l'étude de la genèse de l'urobiline. La recherche parallèle de l'urobiline urinaire et de l'urobiline fécale nous a montré les rapports très étroits qui existent entre elles, c'est-à-dire la simultanéité de leur absence ou de leur présence. Nous avons vu,

d'autre part, que ces rapports étaient insuffisants pour expliquer toutes les modalités de l'urobilinurie au cours des ictères par rétention et que, pour en saisir les causes, il fallait invoquer deux facteurs : l'état de perméabilité des voies biliaires et l'état fonctionnel du foie.

Par la ligature du cholédoque chez l'animal, nous avons pu confirmer expérimentalement cette double hypothèse.

Nous avons repris l'étude de la circulation entéro-hépatique de la bile, au point de vue de l'urobiline. Nous avons vu qu'elle était réelle, et ce fait nous a confirmé et expliqué l'importance de l'urobiline fécale dans l'étude de l'urobilinurie.

Nous avons recherché l'urobiline dans les humeurs, normales ou pathologiques, de l'organisme : nous l'avons trouvée aisément dans certains liquides non hémorragiques, et en particulier dans le liquide céphalo-rachidien. Nous avons vu l'importance de la notion de diffusibilité de l'urobiline dans l'explication de ces faits.

D'autre part, nous avons étudié la fréquence de l'urobilinurie, et en particulier la facilité avec laquelle une cause minime suffit pour en déterminer l'apparition.

L'étude de ces faits nous a permis d'aboutir à une conclusion que nous croyons très ferme : la réalité de la théorie entéro-hépatique de l'urobilinurie dans un très grand nombre de cas.

Nous avons entrepris ce travail sous l'inspiration de notre maître, M. le docteur Marcel Labbé. Qu'il veuille bien agréer ici l'expression de notre vive gratitude et de notre respectueux attachement.

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUES EMPLOYÉES

Généralités. — La source lumineuse dans la recherche de la fluorescence. — Examen de l'urine, des humeurs, des matières fécales. — Recherche de l'urobilinogène.

Les techniques que nous avons employées ne sont pas nouvelles. Nous n'avons pas l'intention de décrire ici et de discuter les techniques nombreuses, et toutes plus ou moins voisines, qui ont été recommandées pour la recherche de l'urobiline. Nous exposons seulement celles que l'usage nous a fait adopter et les conditions dans lesquelles nous les avons employées.

La présence d'urobiline dans un liquide peut être décelée par deux procédés différents :

1° Par l'examen spectroscopique :

« L'urobiline en solution acide présente, à la limite du bleu et du vert, une bande d'absorption, dont le maximum est entre le 138 et le 146, lorsque la raie D correspond au n° 100 de l'échelle micrométrique. » (Hayem).

2° Par la recherche de la fluorescence verte caractéristique au contact des solutions de sels de zinc.

On admet actuellement que la recherche de la fluores-

cence est un procédé beaucoup plus sensible que l'examen spectroscopique. Nous avons nous-mêmes constaté que des solutions contenant des traces d'urobiline, décelables par la fluorescence, ne donnaient point de bandes nettes d'absorption. C'est le procédé que nous avons adopté.

Dans la recherche de la fluorescence, il est un facteur de toute importance, dont les variations modifient singulièrement la sensibilité des réactions : c'est la qualité de la lumière, à laquelle elle est recherchée. Nous avons souvent remarqué qu'une fluorescence, insoupçonnée lorsqu'elle était recherchée à la simple lumière du jour, devenait manifeste lorsqu'on plaçait le liquide examiné dans un rayon de soleil.

Il importe donc d'avoir une intensité de lumière assez grande. Il est également important, lorsqu'on fait une série d'examens, d'employer une lumière d'intensité assez constante pour que l'on puisse apprécier le degré de la fluorescence et, grossièrement, la quantité d'urobiline contenue dans le liquide examiné. C'est ainsi que M. P. Descomps (1), dans l'appareil qu'il a imaginé pour le dosage de l'urobiline, utilise la lumière d'une lampe à arc, et que M. Grigaut (2), dans le procédé qu'il a décrit pour la recherche de l'urobilinhémie, se sert d'une lampe Nernst.

Nous avons utilisé un dispositif très simple inspiré du dispositif décrit par Grigaut. La source lumineuse est fournie par une lampe Nernst. Elle est fermée dans une petite caisse de bois, dont une paroi est percée d'un orifice circu-

(1) P. DESCOMPS. — Thèse de Paris, 1910, p. 38.

(2) GRIGAUT. — *S. de Biologie*, 8 mai 1909, p. 725.

laire où l'on place un oculaire de microscope (Stiassnic n° 8). Le système optique de l'oculaire condense les rayons lumineux sous forme d'un faisceau très étroit, dont la largeur peut d'ailleurs être modifiée en éloignant ou en approchant l'oculaire de la lampe.

Ce faisceau lumineux, en traversant le liquide examiné, y fait apparaître une mince ligne de fluorescence verte, qui tranche nettement sur la partie du liquide non éclairée et non fluorescente.

L'examen est fait à la chambre noire.

EXAMEN DES URINES. — Nous avons surtout employé deux procédés :

1° Mélanger un volume d'urine et un volume double d'alcool à 95°. Ajouter en excès de l'acétate de zinc en poudre. Filtrer. La fluorescence est plus intense, si l'on a soin de filtrer plusieurs fois, en versant toujours le liquide sur le même filtre.

MM. Lesieur et Morel (1) ont indiqué cette méthode. C'est un procédé facile, clinique, que l'on peut employer aisément au lit du malade et qui nous a paru, dans un très grand nombre de cas, d'une sensibilité très suffisante.

2° Pour les examens plus précis et dans le cas d'urines très colorées, nous avons surtout utilisé la méthode suivante: Ajouter à 50 centimètres cubes d'urine 5 centimètres cubes de chloroforme thymolé à 15 %. Agiter légèrement, décantier et traiter, après désémulsion, le chloroforme par la solu-

(1) LESIEUR et MOREL. — *Société méd. de Lyon*, 2 juin 1908.

tion alcoolique d'acétate de zinc, jusqu'à disparition du précipité.

EXAMEN DES MATIÈRES. — On traite les fèces (3 à 4 centimètres cubes) par l'alcool amylique (5 à 10 centimètres cubes). On agite le mélange avec une baguette de verre et on laisse au contact pendant une dizaine de minutes. La stercobiline diffuse dans l'alcool. On filtre et on traite l'alcool amylique par la solution alcoolique d'acétate de zinc.

EXAMEN DU SÉRUM ET DES HUMEURS (*liquide pleural, ascitique, céphalo-rachidien*). — Nous avons utilisé le procédé décrit par M. Grigaut (1).

20 centimètres cubes de sérum sont étendus de leur volume d'eau distillée et additionnés de 10 centimètres cubes du réactif suivant :

Perchlorure de fer off. 5 gouttes.

Ac. acétique au 1/10 20 c. c.

Eau distillée 80 c. c.

Le mélange, saturé de sulfate de soude, est porté à l'ébullition dans une capsule de porcelaine. On filtre. Les pigments biliaires, entraînés par l'albumine coagulée, restent sur le filtre ; l'urobiline reste dans le filtrat. On traite le filtrat refroidi par 4 centimètres cubes de chloroforme thy-molé à 15 %. On agite modérément. On décante et on traite le chloroforme désémulsionné par la solution alcoolique d'acétate de zinc :

(1) GRIGAUT. — *Loc. cit.*

Acétate de zinc.....	3
Acide acétique	1
Alcool à 93°.....	500

RECHERCHE DE L'UROBILINOGENE. — Au cours de nos recherches, nous n'avons pas eu à différencier l'urobiline de son chromogène. Nous les avons toujours cherchés simultanément, en oxydant le liquide à examiner par quelques gouttes de liqueur iodo-iodurée, suivant le procédé conseillé par MM. Gilbert et Herscher. Nous exposerons dans le chapitre suivant la question de l'urobilinogène et les raisons pour lesquelles nous n'avons pas cherché à les différencier.

MÉTHODES GÉNÉRALES D'EXAMEN. — 1° Dans les cas douteux d'urobilinurie, nous avons toujours recherché l'urobiline par plusieurs procédés, avec éclairage artificiel dans la chambre noire ;

2° Lorsque nous avons voulu apprécier la quantité d'urobiline contenue dans un liquide, nous avons eu soin de nous placer dans des conditions aussi rigoureusement semblables que possible, c'est-à-dire que nous avons employé des quantités égales de liquide et de réactifs et que nous avons examiné la fluorescence à la lumière artificielle. Les variations dans l'intensité de la fluorescence sont manifestes et l'on peut, suivant les cas, la dire faible, moyenne ou forte. On a ainsi une notion de la quantité relative d'urobiline contenue dans le liquide étudié. Cette notion, suffisante à notre point de vue, nous a dispensé de recourir aux procédés de dosage de l'urobiline récemment décrits.

CHAPITRE II

GÉNÉRALITÉS

Urobilinurie physiologique. — Urobilinogène. — Urobiline fécale. — Urobilinurie pathologique. — Définition. — Fréquence. — Urobilinuries passagères.

L'urobiline à l'état physiologique

La présence de l'urobiline à l'état de traces dans l'urine semble un phénomène d'une fréquence telle qu'on doit décrire une urobilinurie physiologique. Nous rappellerons à ce propos la statistique de Lesieur et Morel (1) : dans les analyses faites en été, ils ont trouvé de l'urobiline dans l'urine de tous les sujets normaux qu'ils ont examinés, et, dans les analyses faites en hiver, chez la moitié d'entre eux. Cette urobilinurie disparaîtrait, même en été, si les sujets examinés, sans changer de régime, se livrent à un exercice violent. Ils émettent l'hypothèse que l'apparition de l'urobilinurie en été est liée à la diminution des oxydations, résultant elle-même de la diminution de la calorification, et ils concluent que l'urobilinurie n'est pathologique qu'à dose massive.

Nous avons recherché l'urobiline dans les urines d'un très grand nombre de sujets normaux. Nos résultats ont varié suivant la technique employée. Lorsque nous avons

(1) LESIEUR et MOREL. — *Loc. cit.*

utilisé le procédé décrit par Lesieur et Morel (traitement par l'alcool et l'acétate de zinc en poudre), avec recherche de la fluorescence à la lumière du jour, nous avons noté son absence dans un assez grand nombre de cas ; mais en utilisant une technique plus sensible, et particulièrement en faisant la recherche à la chambre noire, nous avons trouvé de l'urobilinurie d'une façon quasi constante (97 % des cas).

Il y a donc une urobilinurie physiologique. Nous verrons plus loin quand on a le droit de parler d'urobilinurie pathologique.

L'UROBILINOGENE. — L'urobiline peut se présenter dans les humeurs et en particulier dans l'urine sous deux formes différentes :

1° L'urobiline proprement dite ;

2° Le chromogène de l'urobiline, ou urobiline réduite, ou urobilinogène, que l'on peut transformer par oxydation en urobiline proprement dite : c'est ainsi que l'action de l'air et de la lumière est suffisante pour transformer en quelques heures le chromogène en urobiline, comme l'a montré Sallet (1).

La différenciation chimique des deux formes d'urobiline est aisée. M. Grimbert (2) a minutieusement décrit, dans un article récent, les diverses réactions qui permettent de caractériser l'urobilinogène dans une urine en présence d'urobiline libre ou combinée, et de séparer l'urobiline de son chromogène.

(1) SAILLET. — *Revue de Médecine*, t. XVII, p. 109, 1897.

(2) GRIMBERT. — *Journ. de Pharmacie et de Chimie*, 1^{er} mai et 16 mai 1911.

La différenciation spectroscopique est beaucoup plus discutable. Mac Munn (1), qui croyait à la dualité des deux urobilines, décrivait différemment leurs bandes d'absorption : ces résultats n'ont pas été confirmés et les bandes accessoires que Mac Munn décrivait pour l'urobilinogène seraient dues, pour Beck (2), à la présence d'impureté.

Enfin la différenciation séméiologique des deux urobilines a été également discutée. Mac Munn, défenseur d'une théorie dualiste, pense que le chromogène est une urobiline physiologique, tandis que l'urobiline proprement dite est seule pathologique. Ce sont, pour lui, deux corps différents, de signification différente.

Nous ne nous attarderons point à discuter la question, qui semble définitivement tranchée : l'identité des deux urobilines est formellement admise par Beck (3), par Ransom (4), par Riva (5), par Vitali (6), par Gautrelet (7), par Hayem (8), et P. Tissier (9), par Garrod et Hopkins (10), par Gilbert et Herscher (11).

(1) MAC MUNN. — *The Journ. of physiology*, vol. 10, p. 71, 1890.

(2) BECK. — Formation de l'urobiline. *Wiener klin. Woch.*, 29 août 1895.

(3) BECK. — *Loc. cit.*

(4) RANSOM. — *Congrès de Londres*, 1897.

(5) RIVA. — *Gazette médicale de Turin*, 1894 et *Lo Sperimentale*, n° 4.

(6) VITALI. — Pathogénie de l'urobilinurie, il Morgagni, avril 1897.

(7) GAUTRELET. — *Revue des mal. de la nutrition*, février 1896.

(8) HAYEM. — *Du sang et de ses altérations anatomiques*, et *Soc. méd. des hôpitaux*, 22 juillet 1887 et 13 décembre 1889.

(9) P. TISSIER. — *Essai sur la Path. de la secr. biliaire*. Thèse 1889 et *Gazette des Hôpitaux*, 11 juillet 1891.

(10) GARROD et HOPKINS. — *Journal of physiology*, t. XX, 1896, p. 111.

(11) GILBERT et HERSCHER. — *Soc. de Biol.*, 28 juin 1902. *Presse méd.*, 3 septembre 1902, et thèse de HERSCHER, *Origine rénale de l'urobiline*, 1902.

On peut résumer les opinions de ces différents auteurs en disant que, d'une façon habituelle, on trouve normalement de l'urobilinogène en petite quantité dans les urines, et anormalement, soit une augmentation de cet urobilinogène, soit de l'urobiline.

C'est pourquoi, admettant, comme il est de règle aujourd'hui, l'identité des deux formes de l'urobiline, nous les avons cherchées simultanément sans les différencier, en oxydant les liquides à examiner par quelques gouttes de liqueur iodo-iodurée.

UROBILINE FÉCALE. — Lorsqu'on recherche l'urobiline dans les matières fécales, on est frappé par l'intensité de la fluorescence produite au contact de sels de zinc. Les matières en contiennent en effet en quantité considérable : c'est l'urobiline fécale ou stercobiline.

Comme dans le cas d'urobilinurie, la stercobiline peut se présenter soit à l'état de stercobiline proprement dite, soit à l'état de stercobiline réduite, chromogène ou stercobilinogène, qui, par oxydation, se transforme en stercobiline.

L'identité chimique des deux pigments, urobiline et stercobiline, est aujourd'hui bien démontrée, ainsi que l'identité de leur produit de réduction, urobilinogène et stercobilinogène.

Néanmoins Mac Munn, qui avait dissocié, comme nous l'avons vu, l'urobiline de l'urobilinogène, crut aussi devoir distinguer, pour des raisons spectroscopiques, la stercobiline. Ce pigment présenterait, outre la raie caractéristique de l'urobiline, située à l'union du bleu et du vert, deux bandes accessoires dans l'orange. Beck montra que ces bandes

accessoires étaient le résultat d'impuretés. La plupart des auteurs se rangent à cet avis et admettent l'identité des deux pigments : nous pouvons citer les mêmes noms que nous avons cités en étudiant l'urobilinogène, Ransomm, Riva, Vitali, Hayem, Gilbert et Herscher (1), etc.

Quelle est l'origine de la stercobiline, et ses variations de quantité dans les fèces ont-elles une valeur séméiologique? MM. Chauffard et Rendu (2) pensèrent un instant que la stercobiline, au double point de vue séméiologique et physiologique, devait être assimilée à l'urobiline, et que son apparition dans les fèces était, au même titre que l'urobilinurie, un signe d'insuffisance hépatique. Les travaux allemands, et en particulier ceux de Schmidt et Strasburger (3), et ceux de Steensma (4), et, plus récemment, les travaux de Gilbert et Herscher ont montré que la signification de la stercobiline devait être tout autrement envisagée.

La stercobiline se forme dans l'intestin au dépens des pigments-biliaires normaux, bilirubine et biliverdine, au cours de la traversée intestinale. L'étude simultanée des pigments biliaires et de la stercobiline dans les fèces le montre nettement.

(1) GILBERT et HERSCHER. — *Soc. de Biol.*, 1907 et 1908. *Presse médicale* du 26 avril 1908 : article auquel nous avons fait de nombreux emprunts pour la rédaction de ce chapitre.

(2) CHAUFFARD et RENDU. — Urobiline fécale et sa valeur clinique. *Presse médicale*, 28 août 1907.

(3) SCHMIDT et STRASBURGER. — « *Die Faeces des Menschen im normalen und krankhaften Zustande...* etc. » Berlin, 1901 et 1902.

(4) STEENSMA. — Ueber die Untersuchung der Faeces auf Urobiline. *Nederl. T. vor Geneeskunde*, 1907, 26 janv.

Dans tous les cas où le cours de la bile vers l'intestin se fait librement, indépendamment de toute affection hépatique, on constate la présence de stercobiline dans les fèces en quantité considérable. Dans les cas où elle est entravée, la stercobiline diminue ou disparaît : elle diminue dans les cas d'obstruction incomplète du cholédoque ; elle disparaît dans le cas d'obstruction complète (1).

A l'état normal, cette transformation est totale et il ne subsiste aucune trace de pigments biliaires normaux dans les fèces. Dans certains ictères pléiochromiques, et au cours de flux bilieux intestinaux abondants, on pourrait constater la présence simultanée de pigments biliaires et de stercobiline. Nous n'avons pas eu l'occasion de constater ce fait dans des cas analogues, mais nous l'avons observé au cours de certaines diarrhées.

Chez le nouveau-né, les phénomènes observés, pour Gilbert et Herscher, sont différents. Il y a d'abord bilirubinie fécale pure, puis la stercobiline apparaît vers le 9^e jour ; elle augmente progressivement pour bientôt persister seule.

On admet que c'est surtout, et souvent exclusivement, du stercobilinogène que l'on trouve dans les fèces fraîches de l'adulte, de même que dans l'urine fraîche on trouve surtout de l'urobilinogène. L'action oxydante de l'air en transforme une petite quantité en stercobiline, mais cette oxydation est minime, l'action se faisant seulement sur les couches superficielles des matières. Elle se produit d'une façon beaucoup plus énergique sur l'extrait amylique : le

(1) Les observations que nous relatons dans le chapitre suivant en sont un exemple.

liquide d'un tube qui ne donne qu'une fluorescence minime au moment de l'examen présente, le lendemain, une fluorescence intense analogue à celle que l'on aurait constatée en oxydant immédiatement le stercobilinogène par l'adjonction de quelques gouttes de liqueur iodo-iodurée.

Le mécanisme de la réduction de la bilirubine en stercobiline, dans l'intestin, a été interprété de deux façons différentes. Pour les auteurs allemands, Beck en particulier, l'agent réducteur serait la flore microbienne intestinale. Gilbert et Herscher, au contraire, assimilant le processus intestinal au processus rénal qu'ils ont décrit pour l'urobilinurie, admettent un phénomène cellulaire : la substance réductrice, vraisemblablement une catalase, est sécrétée par l'intestin.

De tout ceci nous retiendrons les faits essentiels, à savoir que la stercobiline est le produit de la réduction de la bilirubine dans l'intestin. Sa présence est le témoin de la perméabilité des voies biliaires : elle est normale. Son absence seule a une valeur séméiologique : elle est le résultat de la disparition de la bile dans l'intestin et, pratiquement, traduit l'obstruction des voies biliaires, au même titre, mais d'une façon plus précise, que la décoloration des matières.

Urobilinurie pathologique

La distinction entre l'urobilinurie physiologique et l'urobilinurie pathologique repose sur la seule notion de quantité. Dans la pratique, l'intensité de la fluorescence présente des variations assez manifestes pour que, « à l'œil », on puisse apprécier l'urobilinurie sans qu'il soit nécessaire de recourir à un dosage.

Il importe de se placer, pour chaque cas, dans des conditions identiques, et, d'autre part, d'utiliser un procédé de recherche d'une *sensibilité moyenne*. Le procédé à l'alcool et à l'acétate de zinc en poudre, préconisé par Lesieur et Morel, et facile à employer au lit du malade, nous semble le procédé de choix. Si l'urine, examinée à la lumière diffuse du jour (et non dans un rayon de soleil, présente une fluorescence manifeste, visible, sauf par transparence, sous tous les angles d'incidence, et sans qu'il soit nécessaire de placer le tube devant un fond noir, on peut dire qu'il s'agit d'une urobilinurie pathologique. Par contre, si la fluorescence n'apparaît que par instants au cours des déplacements du tube, si elle n'est visible que sur un fond noir, ou s'il est nécessaire de recourir à la lumière artificielle dans la chambre obscure, il s'agit d'une urobilinurie si légère qu'il semble difficile de lui attribuer une signification pathologique.

Fréquence de l'urobilinurie. — L'urobilinurie est un phénomène d'une fréquence extrême. Il n'est pas dans notre but de passer en revue tous les cas d'urobilinurie qui peuvent se présenter en clinique. Nous voulons simplement montrer sa fréquence et c'est dans cet esprit que nous reproduirons ici les résultats de l'examen systématique des urines de tous les malades de deux salles d'hôpital.

3 fièvres typhoïdes en évolution : urobilinurie forte

2 fièvres typhoïde en convalescence, apyrexie : urobilinurie légère.

3 pneumonies en évolution : urobilinurie forte ou intense.

1 pneumonie en convalescence : urobilinurie moyenne.

2 coliques de plomb : urobilinurie moyenne.

4 asystoliques : urobilinurie intense.

2 hyposystoliques : urobilinurie intense.

7 brightiques :

4 cas : urobilinurie moyenne ;

2 cas : urobilinurie légère ;

1 cas : pas d'urobilinurie pathologique.

28 tuberculeux cavitaires et fébriles :

8 cas : urobilinurie intense ;

17 cas : urobilinurie forte ;

3 cas : urobilinurie moyenne.

7 tuberculeux pulmonaires, sans lésions cavitaires, mais en poussée évolutive, avec température élevée : urobilinurie forte ou moyenne.

11 tuberculeux pulmonaires, sans lésions étendues et au-dessous de 38° :

4 cas : urobilinurie forte ;

7 cas : urobilinurie moyenne ou faible.

2 pleurésies : urobilinurie moyenne.

4 alcooliques : urobilinurie forte ou intense.

2 angines à la période fébrile : urobilinurie moyenne.

1 cirrhose de Laënnec : urobilinurie forte.

3 malades apyrexiques, sans affection nette et sans alcoolisme manifeste :

1 urobilinurie faible ;

2 : pas d'urobilinurie pathologique.

Sur 82 malades, 79 présentent une urobilinurie pathologique plus ou moins notable.

UROBILINURIE TRANSITOIRE, NON FÉBRILE. — Il suffit d'une cause souvent minime, en l'absence de tout processus fébrile, pour provoquer une urobilinurie manifeste.

C'est ainsi que dans trois cas d'ivresse légère, chez des individus sains et habituellement sobres, nous avons constaté, le lendemain matin, une urobilinurie forte, qui diminuait, en général, dès la miction suivante.

Mais il n'est point nécessaire d'un véritable « excès » pour déterminer de l'urobilinurie. Ce léger état saburral, avec langue chargée et malaise gastrique, qui suit parfois, au réveil, un dîner copieux, s'accompagne presque toujours d'une miction urobilinurique. Et, dans ces cas, il ne nous semble point que les boissons alcooliques soient seules en cause, car nous avons remarqué que l'ingestion de gibier faisandé, par exemple, pouvait suffire pour déterminer une légère urobilinurie.

Sur 12 malades convalescents et indemnes de toute tare hépatique, ne présentant que des traces d'urobilinogène dans les urines, nous avons vu, chez 6 d'entre eux, une urobilinurie passagère légère, mais nette, suivre l'ingestion quotidienne d'une potion de 125 gr. de Todd. et, dans 2 cas, dès le premier jour.

Nous avons eu l'occasion de faire, chez différents malades, l'épreuve de la glycosurie alimentaire et de rechercher en même temps l'urobilinurie avant et après l'ingestion de glucose ; or, nous avons remarqué que l'ingestion seule de cette quantité anormale de sucre était souvent suffisante pour déterminer l'urobilinurie.

Nous avons examiné ces faits chez 37 malades différents. Ils avaient un régime alimentaire constant pendant deux

jours. Le deuxième jour ils prenaient, en plus, 150 gr. de glucose dans 200 gr. de thé léger ; l'urobiline était recherchée dans les urines du premier et du deuxième jour.

Les 37 résultats peuvent être groupés de la façon suivante :

	1 ^{er} Jour	2 ^e Jour
12 Cas.....	Pas d'urobiline.	{ Pas d'urobiline. Pas de glucose.
13 Cas.....	Pas d'urobiline.	{ Urobiline. Pas de glucose.
3 Cas.....	Pas d'urobiline.	{ Urobiline. Glucose.
7 Cas.....	Urobiline.	{ Urobiline augmentée. Pas de glucose.
3 Cas.....	Urobiline.	{ Urobiline augmentée. Glucose.

En résumé, sur 37 cas, à la suite de l'ingestion de 150 gr. de glucose, nous avons vu 15 fois l'urobilinurie apparaître et 10 fois une urobilinurie antérieure augmenter très nettement. 12 fois seulement il n'est pas apparu d'urobilinurie.

Dans les 6 cas où il y eut de la glycosurie alimentaire, nous avons vu l'urobilinurie ou apparaître, ou augmenter.

Nous pouvons donc conclure que, très fréquemment, l'ingestion d'une quantité inusitée de sucre est suffisante pour déterminer de l'urobilinurie. Et nous pensons qu'il serait peut-être intéressant chez certains malades de faire, dans cet ordre d'idées, une sorte d'épreuve d'urobilinurie expérimentale.

Nous avons eu l'occasion de chercher, chez les malades anesthésiés, l'apparition de l'urobilinurie à la suite de cette anesthésie. Nous résumerons ces observations, qui ont porté sur plus de 40 cas, en disant que nous avons toujours cons-

taté à la suite d'anesthésie, soit par le chloroforme, soit par l'éther, une urobilinurie manifeste ou une augmentation notable de l'urobilinurie antérieure. Cette urobilinurie était passagère, persistant un, deux, trois ou quatre jours. Nous verrons qu'expérimentalement nous avons obtenu les mêmes résultats. Il s'agit d'ailleurs là d'une urobilinurie maintes fois observée par les auteurs.

Cette facilité avec laquelle se produit l'urobilinurie mérite d'être interprétée. Mais l'interpréter, ce serait entamer tout le chapitre de la genèse de l'urobiline. Disons simplement ici que tous ces faits d'urobilinurie, par excès alimentaire, par ingestion de glucose ou d'alcool, par anesthésie par le chloroforme ou l'éther, peuvent tous s'expliquer en invoquant un seul facteur : une légère perturbation hépatique.

CHAPITRE III

L'UROBILINURIE AU COURS DES ICTÈRES PAR RÉTENTION

I

FAITS CLINIQUES

Evolution de l'urobilinurie. — Rapports entre l'urobiline et la stercobiline. — L'urobilinurie et l'état du foie. — Conclusions. — Observations.

Nous avons étudié, au cours de l'évolution des ictères par rétention (1) :

L'urobiline de l'urine ;

La stercobiline des matières ;

L'urobilinhémie dans certains cas.

Dans nos observations et dans l'analyse des observations

(1) Au cours de ce travail, nous rangeons dans le cadre des ictères par rétention l'ictère catarrhal ; ce faisant, nous ne préjugeons pas de la pathogénie de cette variété d'ictère, et ne voulons ni adopter ni rejeter l'ancienne théorie du bouchon muqueux, ni la théorie moderne de l'hépatite primitive. Nous le rangeons dans le cadre des ictères par rétention parce que, au point de vue qui nous occupe, celui des relations entre la stercobiline et l'urobiline, il évolue comme eux.

que nous avons trouvées dans la littérature médicale, nous nous sommes efforcés de chercher s'il existait un rapport entre l'élimination de la stercobiline et l'urobilinurie et si l'on pouvait, dans ce rapport, trouver une explication des variations si considérables et si manifestes de l'urobilinurie au cours de ces ictères.

EVOLUTION DE L'UROBILINURIE. — L'urobilinurie, en effet, peut se présenter avec des modalités très variables.

On peut observer :

- 1° Une urobilinurie intense ;
- 2° L'absence complète d'urobilinurie.

Entre ces deux cas extrêmes, des cas intermédiaires d'urobilinurie faible ou moyenne sont rares.

Au cours de l'évolution d'un même ictère par rétention, on peut observer de grosses variations de l'urobilinurie et voir se succéder trois phases :

- 1^{re} phase : urobilinurie intense ;
- 2^e phase : pas d'urobilinurie ;
- 3^e phase : urobilinurie intense.

Ces trois phases se succèdent avec une grande brusquerie, sans période de transition, où les variations de l'urobilinurie seraient progressives ; c'est du jour au lendemain, on pourrait presque dire d'une miction à l'autre, qu'une urobilinurie intense apparaît ou disparaît.

Enfin, lorsque l'urobilinurie disparaît, c'est toujours à la période d'intensité maxima de l'ictère ; et, d'autre part, c'est encore à cette période d'intensité maxima que l'urobilinurie est la plus intense, dans le cas où elle ne disparaît pas. Ces

deux modalités opposées, que l'on peut observer, suivant les cas, à l'apogée de l'ictère, semblent contradictoires. La première s'observe dans les cas de rétention complète et la seconde dans les cas de rétention incomplète.

EVOLUTION DE L'UROBILINHÉMIE. — Parallèlement à l'urobilinurie, nous avons étudié l'urobilinhémie. Elle se présente avec les mêmes variations : elle est abondante ou nulle, et c'est au moment où l'ictère est le plus intense qu'elle est le plus abondante ou qu'elle est nulle. Nous aurons l'occasion de revenir longuement sur l'urobilinhémie en étudiant la diffusibilité de l'urobiline.

RAPPORT ENTRE L'UROBILINE ET LA STERCOBILINE. — Nous avons vu que la stercobiline, formée par réduction dans l'intestin au dépens des pigments biliaries normaux, est, au cours de l'évolution des ictères par rétention, présente dans les fèces tant que la rétention est incomplète, absente, dès qu'elle est complète.

La recherche de la stercobiline dans ces matières permet d'apprécier le degré de perméabilité des voies biliaries. Son absence seule permet de conclure à leur occlusion absolue. C'est ainsi que nous avons plusieurs fois constaté que des matières parfaitement décolorées contenaient encore des quantités notables de stercobiline, et aussi que la réapparition de la stercobiline précédait parfois de plusieurs heures la recoloration des matières et constituait le premier signe de la désobstruction du cholédoque.

L'évolution de l'urobilinurie par rapport à l'élimination de la stercobiline peut être schématisée dans les tableaux suivants :

1^{er} CAS. — *La rétention est complète*

	URINES (et sang)	MATIÈRES FÉCALES
1 ^{re} Période — Ictère progressif.	Urobiline.	En voie de décoloration Stercobiline.
2 ^e Période — Rétention complète. Apogée de l'ictère.	Pas d'urobiline.	Décolorées. Pas de stercobiline.
3 ^e Période — Désobstruction.	Urobilinurie intense.	Réapparition de la stercobiline
4 ^e Période — Retour à l'état normal.	Urobiline en voie de décroissance.	Stercobiline normale, c'est-à-dire en abondance.

2^e CAS. — *La rétention n'est pas complète*

	URINES (et sang)	MATIÈRES FÉCALES
1 ^{re} Période — Ictère progressif.	Urobiline.	En voie de décolora- tion. — Stercobiline.
3 ^e Période — Apogée de l'ictère.	Urobilinurie intense.	Plus ou moins décolo- rées. — Persistance de la stercobiline.
2 ^e Période — Retour à l'état normal.	Urobiline en voie de décroissance.	Stercobiline normale.

Dans ses rapports avec l'élimination de la stercobiline, l'urobilinurie doit être étudiée à deux points de vue différents :

1° Au point de vue de sa présence :

2° Au point de vue de son intensité.

1° Au point de vue de sa présence. Fait capital : il n'y a pas d'urobilinurie quand la rétention est complète.

Le rapport entre l'urobilinurie et l'élimination de la stercobiline est manifeste. La présence de l'urobiline urinaire nécessite la présence de la stercobiline fécale. L'urobiline cesse quand disparaît la stercobiline.

Ni dans nos observations personnelles, ni dans les observations relatées par les auteurs, nous n'avons constaté simultanément la présence d'urobiline et l'absence de stercobiline. (Obs. pers. 1, 2, 3, 4, 5, 6. Obs. impers. A, B, C, D, E, F, G, H).

On peut donc dire :

Il y a une relation de présence et d'absence entre l'urobiline urinaire et la stercobiline fécale.

2° Au point de vue de son intensité. Fait capital : l'urobilinurie est à son maximum au moment de la désobstruction, puis va en s'atténuant.

L'intensité de l'urobilinurie n'est donc pas en rapport avec l'abondance de la stercobiline dans l'intestin. C'est souvent le jour même de la désobstruction, alors que les matières sont à peine colorées et ne contiennent que des traces de stercobiline que l'urobilinurie est la plus intense et on la voit s'atténuer à mesure que la stercobiline

augmente. Si après la désobstruction on représentait schématiquement par deux courbes les quantités de stercobiline et d'urobiline éliminées, on verrait que ces courbes, loin d'être parallèles, se croisent et sont inverses l'une de l'autre. (Obs. pers. 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16. Obs. C, D, E, G, H).

On peut donc dire :

Il n'y a pas de relation de quantité entre l'urobiline urinaire et la stercobiline fécale.

Il semble, au contraire, que l'intensité de l'urobilinurie, lorsqu'elle existe, soit en rapport avec l'état fonctionnel du foie, et nous aurons à revenir sur ce point. Si l'on examine les observations de rétention incomplète, on voit que l'urobilinurie suit la marche de la maladie : son intensité est en rapport avec l'intensité de l'ictère : on ne voit en même temps décroître l'urobilinurie et croître l'ictère que dans le cas où la rétention s'exagère au point que l'on ne trouve plus que des traces de stercobiline.

Si, dans les autres observations, on fait abstraction de la période de rétention complète, on voit qu'elle est intense au moment de la désobstruction, c'est-à-dire au moment où le foie est encore sous le coup de la perturbation déterminée par la rétention, et qu'ensuite elle diminue à mesure que le foie récupère son intégrité fonctionnelle.

Dans notre obs. 2, après la période d'obstruction complète, on voit persister une forte urobilinurie : c'est qu'il s'agit d'un cas où la rétention fut un accident surajouté et évoluait sur une lésion antérieure et chronique du foie.

En résumé, nous pouvons conclure en disant que dans les ictères par rétention :

1° *L'urobilinurie n'existe que s'il y a présence de stercobiline dans l'intestin ;*

2° *Lorsque l'urobilinurie existe, son intensité est en rapport avec l'état fonctionnel du foie.*

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBS. I. — *Ictère par obstruction calculieuse du cholédoque.*
— *Deux crises de colique hépatique, l'une avec obstruction incomplète, l'autre avec obstruction complète.*

L..., âgé de 55 ans, entre le 15 octobre 1910. Il a eu, le 12 octobre, une colique hépatique à la suite de laquelle est apparu un ictère avec coloration jaune intense de la peau, urine foncée et décoloration complète des matières fécales.

A son entrée, le 15 octobre, on note :

Urines : Très foncées. Réaction de Gmelin intense. Traces d'urobiline.

Matières : Décolorées. Traces de stercobiline.

Le 20 octobre. — L'ictère décroît :

Urines : Réaction de Gmelin faible. Urobilinurie intense.

Matières : Colorées. Stercobiline en abondance.

A partir du 21 octobre :

Urines : Pas de réaction de Gmelin. Urobilinurie en décroissance.

Matières : Stercobiline en quantité normale.

Le 27 octobre. — Le malade quitte le service. Mais, le lendemain, il a, chez lui, une nouvelle crise de colique hépatique. L'ictère réapparaît et il revient, le 30 octobre.

Le 30 octobre, on note :

Urines : Très foncées. R. de Gmelin intense. Pas d'urobiline.

Matières : Blanches. Pas de pigments biliaires normaux. Pas de stercobiline.

Le 31 octobre. — L'ictère semble décroître :

Urines : Moins foncées. R. de Gmelin forte. Urobiline en abondance.

Matières : Légèrement colorées. Stercobiline.

A partir du 1^{er} novembre, les matières donnent une fluorescence normale. L'urobilinurie va en décroissant et, le 11 novembre, à la sortie du malade, on ne trouve plus que des traces d'urobilinogène.

RÉSUMÉ. — *Pas d'urobilinurie à la période d'obstruction complète.*
— *Urobilinurie intense à la période de désobstruction.*

OBS. 2. — *Cirrhose hypertrophique du foie, d'origine vraisemblablement alcoolique. — Angiocholite et rétention biliaire complète.*

C..., âgée de 29 ans, entre à la Charité le 19 avril 1911. Elle présente un ictère généralisé, avec hépto et splénomégalie légères, un abdomen saillant et mat dans les parties déclives, une forte circulation collatérale. Temp. à 38° 6.

Le 19 avril :

Urines : Très foncées. R. de Gmelin positive. Urobiline.

Matières : Décolorées. Traces de stercobiline.

Le 20 avril, l'ictère s'est accru :

Urines : R. de Gmelin intense. Pas d'urobiline.

Matières : Décolorées. Pas de stercobiline.

Le 21 avril :

Urines : R. de Gmelin positive. Urobiline abondante.

Matières : Légèrement colorées. Stercobiline.

Dans les jours qui suivent, la perméabilité des voies biliaires se rétablit. La stercobiline devient abondante et normale. L'urobilinurie persiste.

La malade sort le 9 mai, guérie de son angiocholite, mais conservant le foie volumineux. L'urobilinurie est abondante.

L'examen du sérum de la malade est fait à la période d'urobilinurie par M. Grigaut ; la recherche de l'urobilinhémie est positive.

RÉSUMÉ. — *Urobilinurie intense au cours d'une affection hépatique chronique, disparaissant lorsqu'une complication vient déterminer une obstruction complète des voies biliaires, et réapparaissant lorsque cesse cette obstruction.*

Obs. 3.— *Néoplasme des voies biliaires et obstruction complète et permanente de ces voies.*

L'ictère date de deux mois. Il est intense avec coloration jaune verdâtre de la peau et décoloration des matières.

Le malade reste deux mois dans le service (mai, juin 1910) ; l'examen des urines et des matières a été répété 17 fois. Il a permis de constater d'une façon permanente :

Urines : Très foncées. Réaction de Gmelin très intense. Pas d'urobiline.

Matières : Blanchées. Pas de pigments biliaires normaux. Pas de stercobiline.

Sérum sanguin : L'examen a été fait par M. Grigaut. Pas d'urobilinhémie.

Le malade meurt le 24 juin, à la suite d'une laparotomie qui resta exploratrice et confirma le diagnostic de néoplasme.

RÉSUMÉ. — *Pas d'urobilinurie ni d'urobilinhémie au cours d'une obstruction persistante des voies biliaires.*

OBS. 4. — *Obstruction des voies biliaires d'origine néoplasique.*

Il s'agit dans cette observation d'une femme de 65 ans, entrée dans un état général très grave avec un ictère vert noir datant de plusieurs mois.

L'ictère était lié à un néoplasme du pylore propagé aux voies biliaires, comme le montra l'autopsie. La malade succomba, en effet, le lendemain de son entrée dans le service.

L'examen des urines et des matières montra :

Urines : Rares, très foncées. Réaction de Gmelin intense. Il n'y avait donc pas d'acholie pigmentaire. Pas d'urobiline.

Matières : Complètement décolorées. Pas de stercobiline.

RÉSUMÉ. — *Pas d'urobilinurie au cours d'une obstruction complète du cholédoque.*

OBS. 5. — *Ictère par rétention. — Néoplasme des voies biliaires.*

Il s'agit d'un malade de l'hôpital Beaujon dont un de nos collègues nous pria d'examiner les urines, les matières et le sang.

L'examen des urines et des matières pratiqué deux fois à huit jours d'intervalle montra :

Urines : Très foncées. Réaction de Gmelin intense. Pas d'urobiline.

Matières : Décolorées. Pas de stercobiline.

L'examen du *sérum sanguin*, qui fut pratiqué en même temps que le deuxième examen d'urine et de matière, révéla :

Cholémie intense (R. de Gmelin). Pas d'urobilinhémie.

RÉSUMÉ. — *Pas d'urobilinhémie ni d'urobilinurie au cours d'une obstruction complète du cholédoque.*

OBS. 6. — *Ictère d'origine lithiasique. — Deux crises de colique hépathique, dont l'une s'accompagne d'obstruction complète temporaire du cholédoque.* (Cette observation est comme calquée sur notre obs. 1).

X..., âgée de 53 ans, présente un long passé lithiasique. Elle a eu une colique hépathique nette le 11 juin 1912, suivie d'un ictère intense pour lequel la malade entre à l'hôpital.

14 juin :

Urines : Très foncées. Réaction de Gmelin positive. Traces d'urobiline.

Matières : Décolorées. Stercobiline nette.

15 juin :

Urines : Foncées. Réaction de Gmelin positive. Urobiline assez abondante.

Matières : Légèrement colorées. Stercobiline.

Sérum sanguin : Urobiline.

Le 16 juin, la malade présente dans l'hypochondre droit une légère crise douloureuse qui dure plusieurs heures.

17 juin :

Urines : Très foncées. Réaction de Gmelin intense. Pas d'urobiline.

Matières : Décolorées. Pas de pigments biliaires normaux. Pas de stercobiline.

Sérum sanguin : Réaction de Gmelin forte. Pas d'urobiline.

18 juin :

Urines : Traces d'urobiline.

Matières : Légèrement colorées. Stercobiline.

19 juin :

Urines : Urobiline en abondance.

Matières : Stercobiline.

Sérum sanguin : Urobiline.

RÉSUMÉ. — *Pas d'urobilinurie, ni d'urobilinhémie, à la période d'obstruction complète. — Urobilinurie et urobilinhémie avant et après cette période. — Urobilinurie intense au moment de la désobstruction.*

OBS. 7. — *Ictère catarrhal prolongé.*

B..., 38 ans. Entre dans le service le 29 juin 1910, pour un ictère apparu la veille à la suite d'un malaise général avec état gastro-intestinal et fièvre (38° 4).

L'ictère persiste sans phénomène douloureux, sauf un état de sensibilité hépatique pendant six semaines environ. Il évolue par poussées, mais il n'y a jamais de décoloration complète des matières. La recherche de l'urobiline et de la stercobiline est toujours positive.

D'une façon très nette, à deux reprises différentes, vers le quatrième, puis vers le quinzième jour de la maladie, l'urobilinurie devient minime, décelable à la lampe seulement, en même temps que l'ictère croît et que la stercobiline doit être cherchée en opérant sur une grande grande quantité de matières pour que la fluorescence apparaisse nettement.

Dans l'intervalle, à mesure que la coloration des matières réappa-

rait et que l'abondance de la stercobiline augmente, l'urobilinurie devient intense.

Puis, dans les dix derniers jours, l'ictère décroît progressivement et, après une forte poussée d'urobilinurie, ce symptôme s'atténue de jour en jour. Il persiste, mais d'une façon minime, à la sortie du malade.

RÉSUMÉ. — *L'urobilinurie diminue et devient à peine appréciable lorsque la rétention est presque complète et que la stercobiline tend à disparaître. Elle est intense le jour où cesse la rétention.*

Obs. 8. — *Cholécystite et angiocholite calculeuse. — Intervention chirurgicale.*

X..., âgé de 50 ans. Entré à l'hôpital le 8 juin 1912, pour un ictère par rétention, avec décoloration incomplète des matières ; long passé lithiasique. Région vésiculaire douloureuse, submate, résistant à la palpation.

L'examen des urines et des matières est répété à trois reprises différentes. L'examen du sang est fait.

Urines : Très foncées. Réaction de Gmelin intense. Urobiline.

Matières : Peu colorées. Stercobiline.

Sérum sanguin : Réaction de Gmelin forte. Urobiline.

Le malade est opéré le 14 juin par M. Souligoux (drainage du cholédoque).

Le 15 juin :

Urines : Colorées. Réaction de Gmelin faible. Urobilinurie intense.

Matières : Colorées. Stercobiline en abondance.

Dans les jours suivants, l'urobilinurie décroît progressivement.

RÉSUMÉ. — *Faible urobilinurie à la période d'obstruction presque complète. — Urobilinurie intense au moment de la désobstruction.*

OBS. 9. — *Ictère catarrhal.*

X..., âgé de 38 ans. Entre le 28 novembre. L'ictère est apparu à la suite d'un excès de boisson. Température normale ($37^{\circ} 2$). Etat saburral des voies digestives. Langue blanche chargée ; vomissements.

Le 29 novembre :

Urines : Foncées. Réaction de Gmelin forte. Urobiline abondante.

Matières : A peine colorées. Stercobiline.

Le 30 novembre et les jours suivants, l'ictère diminue, l'urobilinurie va en décroissant. Le 6 décembre, il ne reste que des traces d'urobilinogène.

RÉSUMÉ. — *Pas d'obstruction complète. — Urobilinurie.*

OBS. 10. — *Ictère catarrhal.*

D..., âgé de 32 ans. Entre le 3 décembre. Malaise général avec fièvre, $38^{\circ} 5$. L'ictère est intense, les matières sont à peine colorées.

Le 4 décembre :

Urines : Foncées. Réaction de Gmelin positive. Traces d'urobiline.

Matières : A peine colorées. Traces de stercobiline.

Le 6 décembre :

Urines : Réaction de Gmelin très faible. Urobilinurie intense.

Matières : Colorées. Stercobiline en abondance.

Sérum sanguin : Urobiline.

Le 8 décembre et les jours suivants :

Urobilinurie en décroissance.

Urobilinhémie : non décelable.

RÉSUMÉ. — *Urobilinurie minime, quand l'obstruction est presque complète. — Urobilinurie intense au moment de la désobstruction.*

OBS. II. — *Lithiase biliaire.*

D..., 52 ans. Entre le 5 décembre pour un ictère par rétention datant de deux mois et apparu à la suite de crises douloureuses répétées siégeant dans l'hypocondre droit et irradiées à l'épaule droite.

L'ictère est intense jaune verdâtre, accompagné de décoloration des matières. Le diagnostic est celui d'obstruction calculuse du cholédoque et la question se pose d'une intervention chirurgicale prochaine.

L'examen des urines, des matières et du sang est fait le 6 décembre. Il montre :

Urines : Réaction de Gmelin positive. Urobiline en petite quantité.

Matières : Blanches. Traces nettes de stercobiline.

Sérum sanguin : Réaction de Gmelin positive. Pas d'urobiline appréciable.

Il semble donc, d'après les examens, que l'obstruction soit moins absolue que la clinique ne le faisait prévoir.

Et en effet, dès le lendemain, les matières se recolorent et l'ictère décroît.

7 décembre :

Urines : Réaction de Gmelin positive. Urobiline en abondance.

Matières : Légèrement colorées. Stercobiline.

9 décembre :

Urines : Réaction de Gmelin négative. Urobiline en quantité moyenne.

Matières : Colorées.

Sérum sanguin : Urobiline.

A partir du 10 décembre, l'ictère décroît rapidement et l'urobilinurie est de plus en plus faible.

RÉSUMÉ. — *Urobilinurie minime quand l'obstruction est presque complète. — Urobilinurie intense, au moment de la désobstruction.*

OBS. 12. — *Coliques hépatiques.*

OBS. 13. — *Ictère par rétention au cours d'une affection hépatique chronique.*

OBS. 14. — *Ictère catarrhal.*

OBS. 15. — *Coliques hépatiques.*

OBS. 16. — *Ictère catarrhal.*

Nous ne croyons pas utile de donner le détail de ces observations : elles sont comme calquées sur celles que nous venons d'analyser en dernier lieu.

En effet, il n'y a, à aucun moment, obstruction complète du cholédoque ; mais pendant un ou deux jours la perméabilité des voies biliaires devient minime ; les matières se décolorent tout en conservant des traces de stercobiline : l'urobilinurie est alors très faible.

Puis vient la désobstruction ; brusquement l'urobilinurie devient intense, pour diminuer ensuite progressivement.

OBSERVATIONS NON PERSONNELLES

1° Observations de MM. Hayem et P. Tissier et de Quincke

MM. Hayem (1), P. Tissier (2), plus récemment Quincke (3) ont étudié parmi les ictères ce groupe des ictères dits biliphéiques dont le type est l'ictère par rétention, avec décoloration des fèces. P. Tissier, dans sa thèse, en analyse un certain nombre de cas.

Nous n'exposerons pas en détail ces observations. Nous nous contenterons de reproduire en partie le tableau par lequel M. Chauffard (4) résume et combine les classifications proposées par Hayem et Tissier et par Quincke.

	SÉRUM	URINES	FÈCES
2° Subictère...	Pigm. bil. urobiline	Pas de pigm. b. urobiline	Coloration normale
3° Ictère	Pigm. bil. urobiline	Pigm. bil. urobiline	Légèrement colorées
4° Ictère foncé.	Pig. bil. avec ou sans urobiline	Pigm. bil. avec ou sans urobiline.	Décolorées

Ce sont les ictères du 4° groupe qui nous intéressent : les

(1) HAYEM. — *Du sang*, 1889.

(2) P. TISSIER. — *Essai sur la path. de la séc. bil.*, 1889.

(3) QUINCKE. — *Die Krankheiten der Leber*, 1899, p. 76.

(4) CHAUFFARD. — Art. Foie dans *Traité de méd.*, p. 41.

matières sont décolorées et il peut ne pas y avoir d'urobilinurie.

Mais il pourrait, d'après ce tableau, exister de l'urobilinurie sans coloration des matières ; rappelons que le simple examen de la coloration est insuffisant : la recherche importante est celle de la stercobiline et son absence seule permet de conclure à l'occlusion *complète* du cholédoque.

De ceci, nous retiendrons ce fait que dans des cas d'ictère foncé, avec décoloration des matières, l'absence d'urobilinurie a été notée.

2^o Observations de MM. Gilbert et Herscher

MM. Gilbert et Herscher (1) ont publié un grand nombre d'observations d'ictères au cours desquels ils ont étudié l'urobilinurie. Nous pensons qu'il est intéressant de relater en détail les observations qui concernent des cas d'ictères par rétention.

En effet, ces auteurs ont recherché, comme nous, l'urobiline et la stercobiline et dans leurs observations les modifications journalières de l'élimination de ces pigments sont minutieusement notées. Ils ne l'ont point fait dans le même esprit que nous, et c'est précisément pourquoi l'analyse de ces observations est, à notre point de vue, suggestive et importante ; car nous y trouvons, entre l'élimination de l'urobiline et celle de la stercobiline, les mêmes relations que dans les cas que nous avons observés.

MM. Gilbert et Herscher ont d'ailleurs été frappés comme

(1) GILBERT et HERSCHER. — *Presse médicale*, 14 sept. 1907.

nous par la disparition de l'urobilinurie à la période d'intensité maxima de l'ictère et nous verrons comment ils ont cherché à expliquer cette disparition.

Nous ne reproduirons pas intégralement ces observations, mais seulement les examens qui nous intéressent. Nous faisons précéder chacune d'elles du résumé qu'en donnent MM. Gilbert et Herscher, et nous les faisons suivre d'un autre résumé personnel où nous notons les relations constatées entre l'urobiline et la stercobiline.

OBS. A (Obs. 13 de GILBERT et HERSCHER). — *Néoplasme de la vésicule biliaire avec extension au foie.*

« L'urine renferme des pigments biliaires, mais pas d'urobiline. L'obstruction des voies biliaires est complète et les matières ne contiennent ni urobiline, ni chromogène. »

RÉSUMÉ. — Pas de stercobiline ; pas d'urobiline.

OBS. B (18). — *Ictère d'origine éberthienne.*

« Cholurie pure quand l'ictère est à son maximum, urobilinurie quand la guérison survient. »

Du 12 au 23 novembre :

Urines : Pigments biliaires en abondance. Pas d'urobiline.

Matières : Décolorées. Pas de stercobiline.

25 novembre :

Urines : Cholurie pure. Pas d'urobiline.

Matières : Traces de stercobilinogène.

26 novembre :

Urines : Cholurie. Peut-être quelques traces d'urobiline.

Matières : Plus colorées.

27 novembre :

Urines : Pigments biliaires. Urobiline.

Matières : Stercobiline.

30 novembre :

Urines : Urobiline.

Matières : Presque normales.

RÉSUMÉ. — *Pas d'urobilinurie à la période d'obstruction complète.*
— *Urobilinurie au moment de la désobstruction.*

OBS. C (19). — *Ictère catarrhal.*

« Pendant que l'ictère est à son maximum, cholurie pure ; cholurie et urobilinurie quand il décroît ; puis urobilinurie pure. »

Du 30 septembre au 15 octobre :

Urines : Pigments biliaires normaux. Pas d'urobiline.

Matières : Totalement décolorées.

16 octobre :

Urines : Pigments biliaires normaux. Traces d'urobiline.

Matières : Légèrement colorées. Stercobilinogène.

Puis les pigments biliaires diminuent dans l'urine et l'urobiline augmente.

16 novembre :

Urines : Urobilinogène seulement.

RÉSUMÉ. — *Pas d'urobilinurie à la période d'obstruction complète.*
— *Urobilinurie lorsque la stercobiline réapparaît dans les selles.*

OBS. D (20). — *Lithiase biliaire.*

« Quand l'obstruction est complète, bilirubinurie pure ; après élimination du calcul, bilirubinurie et urobilinurie, puis urobilinurie isolée. »

La malade entre le 12 mars.

Depuis deux mois, jaunisse intense un peu verte.

Urines : Bilirubine. Pas d'urobiline.

Matières : Complètement décolorées. Traces de stercobiline.

Sous l'influence d'ingestion d'huile d'olive, la malade désobstrue son cholédoque.

29 mars :

Urines : Pas de pigments normaux. Urobiline.

Matières : Stercobiline.

Puis l'urobilinurie va en s'atténuant. Le 24 juillet, on ne trouve plus que du chromogène de l'urobiline, en quantité un peu supérieure à la normale.

RÉSUMÉ. — *Pas d'urobilinurie à la période d'obstruction complète.*
— *Décharge d'urobiline au moment de la désobstruction.*

OBS. E (21). — Coliques hépatiques.

La malade présente, le 15 juillet, un ictère intense, consécutif à une colique hépatique survenue deux jours auparavant.

Urines : Pigments biliaires. Pas d'urobiline.

Le 17 juillet :

Urines : Pas de pigments biliaires. Urobiline en abondance.

Le 21 juillet :

Urines : Urobiline.

RÉSUMÉ. — *Pas d'urobilinurie à la période d'obstruction complète.*
— *Décharge d'urobiline au moment de la désobstruction.*

OBS. F (22). — Colique hépatique.

« Immédiatement après la crise, cholurie pure. Puis bilirubinurie et urobilinurie. Puis urobilinurie isolée. »

OBS. G (23). — *Ictère catarrhal.*

« Pendant que l'ictère croît, cholurie et urobilinurie. Pendant qu'il est à son maximum, cholurie sans urobilinurie. Quand il décroît, cholurie et urobilinurie, puis urobilinurie pure. »

Du 6 au 7 mars :

Urines : Bilirubine et urobiline.

Matières : Colorées, puis décolorées.

Du 7 au 8 mars :

Urines : Pigments normaux abondants. Pas d'urobiline.

Matières : Décolorées.

Du 8 au 9 mars :

Mêmes résultats.

Du 10 au 11 mars :

Urines : Pigments biliaires. Traces d'urobiline.

Matières : Se recolorent.

Du 11 au 12 mars :

Urines : Peu de pigments biliaires. Urobiline abondante.

Matières : Colorées.

RÉSUMÉ. — Urobilinurie cessant au moment de l'obstruction complète et réapparaissant avec la désobstruction.

OBS. H (24). — *Ictère. — Stéatose latente du foie.*

« Alternative d'exagération et d'amélioration de l'ictère. Quand celui-ci s'accroît, bilirubinurie pure ; quand il décroît, l'urobilinurie apparaît. »

13 novembre :

Urines : Bilirubinurie. Pas d'urobiline.

Matières : Pas de stercobiline.

18 novembre :

Urines : Bilirubinurie. Pas d'urobiline.

Matières : Un peu de stercobiline.

19 novembre :

Urines : Pigments biliaires normaux. Pas d'urobiline.

Matières : Stercobiline.

23 novembre :

Urines : Urobiline.

Matières : Stercobiline.

Le 2 décembre :

Nouvelle poussée d'ictère.

Urines : Pigments biliaires. Pas d'urobiline.

Matières : Décolorées.

4 décembre :

Urines : Pigments biliaires. Urobiline.

Matières : Colorées. Stercobiline.

RÉSUMÉ. — *Urobilinurie cessant chaque fois que l'obstruction est complète et réapparaissant avec la désobstruction.*

CHAPITRE III

L'UROBILINURIE AU COURS DES ICTÈRES PAR RÉTENTION

(Suite)

II

FAITS EXPÉRIMENTAUX

Expériences de Herscher, de Brissaud et Bauer. — Expérimentation personnelle. — Fistule biliaire chez le chien. — Ligature du cholédoque sur le lapin sain et sur le lapin antérieurement urobilinu-rique. — Conclusions.

Les ictères par rétention sont d'une réalisation expérimentale difficile. La rétention complète ne peut être obtenue que par la ligature du cholédoque ; or, les animaux résistent mal et meurent au bout de quelques jours.

Lorsqu'à la ligature du cholédoque, on ajoute une fistule biliaire, les suites de l'intervention sont bénignes, la survie est longue et M. Dastre a pu conserver plus d'un an un chien ainsi opéré. De telles opérations ne réalisent sans doute pas l'ictère par rétention, mais elles nous intéressent parce que, de leur fait, la bile et par conséquent la stercobiline sont supprimées dans l'intestin.

Notre expérimentation a porté sur le chien et sur le lapin. Nous ferons précéder son étude par l'analyse de toute

une série de travaux expérimentaux antérieurs, qui, au point de vue qui nous occupe, sont du plus haut intérêt.

Les travaux parus sur cette question sont nombreux : nous n'en reprendrons pas ici toute l'étude. Les partisans des théories intestinale et entéro-hépatique de l'urobiline, et en particulier Fischler, ont analysé avec soin les phénomènes qui se produisent chez le chien après ligature du cholédoque ; nous aurons à y revenir lorsque nous étudierons la circulation entéro-hépatique de l'urobiline et lorsque nous ferons l'exposé de ces théories.

Nous croyons plus intéressant, comme nous l'avons fait pour notre chapitre d'observations cliniques, d'analyser ici des expériences qui ont été réalisées dans un but autre que le nôtre et pour la confirmation d'une théorie différente.

Ligature du cholédoque chez le chien

M. Herscher (1), frappé par la disparition de l'urobilinurie à la période d'intensité maxima de l'ictère par rétention, a recherché le même phénomène chez l'animal. Il conclut en disant : « Lorsque chez un chien on lie le cholédoque, il existe d'abord de l'urobilinurie : celle-ci cesse au bout de quelques jours. »

Ligature du cholédoque chez le lapin

MM. Brissaud et Bauer (2) ont réalisé chez le lapin toute une série d'expériences que nous jugeons fondamentales et que nous décrirons avec quelques détails.

(1) HERSCHER. — *Loc. cit.*

(2) BRISSAUD et BAUER. — *Soc. de Biologie* : 9 et 23 mai 1908, pages 808 et 909.

1° *La ligature complète du cholédoque* est réalisée sur un lot de 12 lapins. La survie moyenne est de 4 à 6 jours. Les urines et le sérum sont examinés d'heure en heure, et chaque animal n'est utilisé que pour un petit nombre d'examens. L'urobiline est cherchée au spectroscope et par le procédé de Riva (alcool amylique et chlorure de zinc ammoniacal).

Dans les 7 premières heures qui suivent la ligature, les urines et le sérum ne contiennent ni pigments biliaires, ni urobiline. De 8 à 10 heures après, la réaction de Gmelin devient positive dans le sérum, puis, un peu plus tard, dans l'urine.

Dès lors, et jusqu'à la mort de l'animal, la réaction de Gmelin, dans les urines et dans le sérum, devient de plus en plus forte. La recherche de l'urobiline reste constamment négative, aussi bien dans le sérum que dans l'urine.

2° *Dans le cas de ligature lâche du cholédoque*, plusieurs cas peuvent se produire :

1° Il n'y a aucun trouble ;

2° Il y a une urobilinurie passagère ;

3° L'urobilinurie apparaît rapidement (le 2° ou 3° jour), persiste de 6 à 8 jours, puis cesse pour faire place à de la cholurie. Ces lapins, chez lesquels l'ictère s'établit d'une façon croissante et persistante, meurent après un laps de temps variable, sans présenter à nouveau de l'urobilinurie.

C'est ce dernier groupe de cas le plus intéressant. Le syndrome urinaire réalisé, forte cholurie sans urobilinurie, est le syndrome de rétention complète, d'occlusion absolue du cholédoque. C'est celui du premier lot de lapins (ligature

complète du cholédoque), c'est aussi celui des observations cliniques. Il est logique d'admettre que chez ces lapins il s'est réalisé secondairement une obstruction absolue du cholédoque, vraisemblablement à la suite de processus inflammatoires au niveau de la ligature : MM. Brissaud et Bauer n'en relatent pas l'autopsie.

Parmi les animaux observés, il en est un sur lequel les auteurs insistent : il s'agit d'un lapin chez lequel on avait voulu faire une ligature lâche, mais qui présenta à l'autopsie une occlusion « quasi absolue », disent-ils, du cholédoque : il présenta de l'urobilinurie jusqu'à la mort.

Il range ce cas dans le groupe des ligatures complètes du cholédoque. Il nous semble légitime, au contraire, de le placer dans le groupe des ligatures lâches dont il présenta le syndrome urinaire, cholurie et urobilinurie, d'attribuer, comme MM. Brissaud et Bauer, la mort aux anomalies anatomiques constatées, et d'admettre que l'occlusion « quasi absolue » du cholédoque fut moins complète que ne dut, bien difficilement, le faire voir l'autopsie.

3° Ligature complète, transitoire (3 heures) du cholédoque. — On observe de la cholurie, puis de l'urobilinurie, l'un et l'autre transitoires (1).

(1) MM. Brissaud et Bauer réalisèrent ces expériences à la suite des travaux de MM. Gilbert et Herscher sur l'origine rénale de l'urobilinurie.

EXPÉRIMENTATION PERSONNELLE

1^o Ligature du cholédoque et fistule biliaire chez un chien

Le chien n'a pas mangé depuis 24 heures. Il est anesthésié à l'éther après piqure de morphine. Le cholédoque est sectionné entre deux ligatures. La vésicule biliaire est abouchée à la peau et maintenue par la canule de Dastre. La canule est laissée ouverte ; on place sur l'orifice une épaisse couche de coton hydrophile et une toile imperméable ; le tout est maintenu par un fort pansement. La bile s'écoule ainsi par la canule sans que l'animal puisse la lécher.

L'examen des urines et des matières est fait le surlendemain de l'opération. On constate dans les urines une réaction de Gmelin légère, mais il n'y a pas d'urobiline. Les matières ne contiennent pas de stercobiline.

Le 3^e jour après l'opération, le chien déchire son pansement et arrache sa canule. Dès lors, la bile s'évacue en partie par la plaie que lèche sans cesse l'animal et en partie dans le péritoine, comme le montra l'autopsie.

Les urines, examinées alors, présentent une très faible réaction de Gmelin et contiennent des traces d'urobiline. Dans les matières, on trouve aussi des traces de stercobiline.

Cette expérience, malgré l'incident qui vint la terminer trop brusquement, nous paraît néanmoins intéressante, parce qu'au premier examen, on note, comme dans les ictères par rétention, l'absence simultanée de stercobiline et d'urobiline, et, d'autre part, parce que l'ingestion de bile par l'animal, en créant une source de stercobiline, a comme réalisé, à ce point de vue, une désobstruction des voies biliaires.

D'autre part, cette expérience, critiquable parce que

courte et unique, conserve une certaine valeur de ce fait qu'on peut la rapprocher des expériences analogues de Fischler (1), dont les résultats furent identiques.

On peut résumer cette expérience en disant :

1^{re} période. — Il n'y a pas de stercobiline dans l'intestin ni d'urobiline dans l'urine.

2^e période. — Après l'ingestion de bile, l'urobiline et la stercobiline réapparaissent.

Ligature du cholédoque chez le lapin

Il nous a semblé qu'il existait un certain degré d'urobilinurie normale chez le lapin. Nous avons examiné les urines d'un assez grand nombre d'animaux et, avant de les opérer, de tous ceux sur lesquels nous avons expérimenté. Nous avons toujours trouvé de l'urobilinogène, parfois en quantité notable, et souvent de l'urobiline, mais en faible quantité.

La fluorescence n'était habituellement visible qu'à la lumière de la lampe et c'est ce qui nous explique que MM. Brissaud et Bauer (2) n'en avaient point trouvé normalement dans les urines des animaux qu'ils ont opérés.

La recherche de la stercobiline dans les matières fécales du lapin est considérablement gênée par la présence de substances colorées, d'origine vraisemblablement chloro-

(1) Fischler a réalisé des expériences analogues : des chiens, porteurs de fistules biliaires, et non urobilinuriques, présentaient une urobilinurie transitoire lorsqu'on les laissait lécher la bile de leur plaie ou lorsqu'on leur faisait ingérer de la bile de bœuf.

(2) MM. BRISSAUD et BAUER. — *Loc. cit.*

phylienne, très diffusibles, qui colorent en vert l'alcool amylique ou le chloroforme thymolé et masquent toute fluorescence. Nous avons été ainsi amenés à raisonner dans nos expériences, non plus sur la présence ou l'absence de stercobiline dans l'intestin, mais sur la présence ou l'absence de bile.

D'autre part, pour éviter que les urines ne soient souillées par les matières fécales et que la stercobiline ne s'y dissolve, nous les avons, pour tous nos examens, recueillies directement dans la vessie. Aussi avons-nous employé des animaux mâles, qu'il est facile de sonder à l'aide d'une sonde urétérale. Le lapin n'urine pas souvent et nous avons pu recueillir, à chaque sondage, des quantités d'urines (20 à 30 centimètres cubes) très suffisantes pour un examen rigoureux.

Nous avons cherché l'urobiline dans le sang en opérant sur 12 à 20 centimètres cubes de sérum. Le sang était recueilli par ponction du cœur.

Enfin, nous avons cherché à réaliser des occlusions absolues du cholédoque. Ne pouvant nous assurer de l'absence de stercobiline, à titre de garantie de cette occlusion, et craignant qu'une ligature, si serrée qu'elle soit, ne laisse filtrer des traces de bile, nous avons, chaque fois, sectionné le cholédoque entre deux ligatures.

L'opération est, en général, assez facile : le cholédoque se dissocie aisément le long du bord libre du petit épiploon, plus aisément encore à la face postérieure du duodénum. Mais les suites opératoires n'ont pas été, dans nos expériences, aussi satisfaisantes que dans celles de MM. Brisaud et Bauer. Ils ont obtenu des survies moyennes de

4 à 6 jours. Nous n'avons jamais dépassé 4 jours, et un assez grand nombre d'animaux n'ont pu être utilisés, la survie ne dépassant pas 10 à 20 heures. Nous retrouvions morts, le matin, des animaux opérés la veille au soir.

Nous ne relaterons que les cas dans lesquels la survie a dépassé au moins 24 heures.

Nous avons expérimenté sur des lapins de deux sortes :

1° Sur des lapins sains ;

2° Sur des lapins antérieurement intoxiqués et présentant déjà une urobilinurie notable.

I. — LIGATURE DU CHOLÉDOQUE CHEZ LE LAPIN SAIN

Nous avons pu suivre nettement l'évolution de l'urobilinurie dans 5 cas :

LAPIN 1. — Avant l'opération : Urobilinogène en quantité notable. Pas d'urobiline.

8 heures après l'opération : Cholurie forte. Urobilinurie nette.

20 heures après l'opération : Cholurie intense. Traces d'urobiline.

25 heures après l'opération : L'animal est sacrifié.

Urines : Cholurie intense. Traces à peine perceptibles d'urobiline.

Sérum sanguin : R. de Gmelin. Pas d'urobiline.

LAPIN 2. — Avant l'opération : Urobilinogène. Traces d'urobiline.

7 heures et 18 heures après l'opération : Cholurie. Urobilinurie.

26 heures après l'opération : Cholurie. Traces d'urobilinurie.

36 heures, 48 heures, 56 heures après l'opération : Cholurie. Pas d'urobilinurie.

Sérum : Pas d'urobilinhémie.

LAPIN 3. — Avant l'opération : Urobilinogène. Traces d'urobiline.

8 heures, 20 heures et 26 heures après l'opération : Cholurie. Urobilinurie moyenne.

26 heures après l'opération : Cholurie. Urobilinurie faible.

LAPIN 4. — Avant l'opération : Urobilinogène. Pas d'urobiline.

8 heures, 20 heures et 26 heures après l'opération : Cholorie. Urobilinurie nette, peut-être en décroissance.

32 heures après l'opération : Cholorie. Traces d'urobiline.

42 heures, 50 heures, 62 heures, 70 heures et 81 heures après l'opération : Cholorie. Pas d'urobiline.

Sérum (81 h.) : Pas d'urobilinhémie.

LAPIN 5. — Avant l'opération : Urobilinogène. Un peu d'urobiline.

7 heures, 19 heures et 26 heures après l'opération : Cholorie. Urobilinurie.

32 et 40 heures après l'opération . Traces d'urobiline.

Nous avons donc constaté, après la ligature du cholédoque chez le lapin sain, les faits suivants :

1° L'urobilinurie évolue en deux périodes :

a) Une période d'urobilinurie, qui dure de 30 à 40 heures et pendant laquelle l'urobilinurie est bientôt en décroissance ;

b) Une période sans urobilinurie, qui commence 30 à 40 heures après l'opération et persiste jusqu'à la mort de l'animal.

2° Dans aucun cas, il n'y avait d'urobilinhémie.

3° L'urobilinurie était toujours minime et nullement comparable, en intensité, à l'urobilinurie que l'on peut provoquer à l'aide de certains toxiques (chloroforme) et que nous avons observée chez les animaux du groupe suivant.

Les résultats diffèrent donc, à première vue, des résultats trouvés par MM. Brissaud et Bauer, qui n'ont, à aucun moment, constaté d'urobiline chez ceux de leurs animaux auxquels ils faisaient une ligature complète du cholédoque.

Nous pensons que cette différence n'est qu'apparente et tient essentiellement aux techniques employées. S'ils n'ont point trouvé d'urobilinurie dans les heures qui suivent l'opération, comme ils n'en ont point trouvé normalement chez le lapin sain, c'est que cette urobilinurie est minime, que leurs techniques étaient moins sensibles que les nôtres, et qu'ils ne recherchaient pas la fluorescence à la lumière de la lampe.

Le fait important de nos observations est, à notre avis, la disparition rapide de cette urobilinurie. Nous verrons comment il faut l'interpréter.

II. — LIGATURE DU CHOLÉDOQUE CHEZ LE LAPIN INTOXIQUÉ ET PRÉSENTANT DÉJÀ UNE UROBILINURIE NOTABLE.

Nous avons intoxiqué nos lapins par :

- 1° L'alcool ;
- 2° Le plomb ;
- 3° Le chloroforme.

1° INTOXICATION ALCOOLIQUE. — L'intoxication des lapins par l'alcool a été réalisée par M. Laffite (1) au cours de ses travaux sur la cirrhose expérimentale du foie. Nous avons suivi, dans notre expérimentation, la technique qu'il indique.

Nous avons nourri un groupe de lapins avec du son arrosé, chaque jour, de 20 à 30 centimètres cubes d'alcool absolu. Les premiers jours, l'animal refuse la nourriture, dont l'odeur semble l'incommoder ; puis, poussé par la faim, il y goûte, il s'y habitue et ne tarde pas à absorber

(1) LAFFITE. — *Cirrhose de Laënnec*. Thèse de Paris, 1892.

gloutonnement le mélange. Chaque ingestion est suivie d'une ivresse lourde, semi-comateuse.

Les lapins sont, dès lors, très sensibles. Sur 5 animaux en expérience, nous en avons perdu 3 sans que nous ayons pu préciser la cause de leur mort ; à l'autopsie, le foie était d'un rouge foncé, un peu gros : simple état congestif, sans lésions appréciables. La muqueuse gastrique était épaissie et blanchâtre.

Les deux lapins qui ont survécu ont été gardés pendant deux mois sans que l'ingestion d'alcool ait cessé un seul jour. Ils présentaient, avant l'opération, une urobilinurie peu intense, mais très notablement supérieure à l'urobilinurie minime fréquemment constatée chez le lapin sain. Nous avons répété l'examen plusieurs fois : l'intensité de l'urobilinurie était constante.

LAPIN 6. — 8 heures après la ligature du cholédoque : Cholurie. Urobilinurie sensiblement égale à ce qu'elle était avant l'opération.

19 heures après l'opération : Cholurie. Urobilinurie, peut-être en décroissance.

28 heures après l'opération : Cholurie. Urobilinurie minime.

LAPIN 7. — 8 heures après l'opération : Cholurie. Urobilinurie peut-être un peu supérieure à celle constatée avant l'opération.

20 heures après l'opération : Cholurie. Urobilinurie, sensiblement égale.

36 heures après l'opération : Traces d'urobiline.

40 heures après l'opération : (10 centimètres cubes d'urines sont recueillis dans la vessie de l'animal mort). Cholurie. Pas d'urobiline.

2° INTOXICATION SATURNINE. — M. Laffite a pu déterminer, chez le lapin, des cirrhoses hépatiques expérimentales par l'ingestion de blanc de céruse à la dose de 3 à 5 grammes

par jour, mêlé aux aliments : les animaux présentaient, à l'autopsie, des lésions manifestes de cirrhose hépatique.

Nous avons répété ces expériences sur deux lapins. L'intoxication a été prolongée pendant deux mois. Nous n'avons pu retrouver les lésions du foie décrites par M. Laffite, masquées qu'elles étaient par les lésions brutales de la rétention.

Ces deux lapins présentaient une urobilinurie nette, mais dont nous ne saurions affirmer, pour l'une d'elles (lapin 8), si elle était notablement supérieure à l'urobilinurie que présentent normalement certains lapins sains.

LAPIN 8. — Avant l'opération : Urobilinurie minime.

L'animal meurt 20 heures après l'opération. L'examen des urines, pratiqué 7 et 18 heures après l'opération, révèle de la cholurie et une urobilinurie sensiblement égale à celle qui existait avant l'opération.

LAPIN 9. — 8 et 19 heures après l'opération : Cholurie. Urobilinurie.

30 heures après l'opération : Urobilinurie nettement en décroissance.

40 et 48 heures après l'opération : Pas d'urobilinurie, Pas d'urobilinhémie.

3° PAR LE CHLOROFORME. — L'intoxication expérimentale par le chloroforme (1) peut être réalisée par trois voies différentes :

a) *Par la voie respiratoire.* — On peut placer le lapin sous une cloche, auprès d'un récipient contenant du chloroforme et largement ouvert, ou l'attacher et lui faire respi-

(1) Nous ne préjugeons pas ici de la nature des ictères post-chloroformiques, que l'on a pu considérer soit d'origine hépatique, soit d'origine hémolytique, le mécanisme de l'urobilinurie étant différemment interprété, suivant la théorie adoptée.

rer directement le chloroforme qui imbibe une compresse. Nous n'avons pas employé cette voie, qui ne permet pas d'apprécier la quantité de toxique absorbée.

b) *Par la voie digestive.* — Nous nous sommes servis d'une émulsion de 1 centimètre cube de chloroforme et de 9 centimètres cubes de lait. L'émulsion était versée goutte à goutte, à l'aide d'une pipette, dans la bouche d'un lapin couché sur le dos et solidement maintenu. Ce procédé est inapplicable à certains lapins, qui rejettent tout ou partie de l'émulsion. D'autres animaux, au contraire, déglutissent aisément et intégralement le liquide. Il faut avoir soin de n'en point verser sur le nez du lapin à cause de l'action corrosive du chloroforme : nous avons ainsi perdu plusieurs animaux, qui présentaient de la rhinite suppurée et asphyxiaient.

La dose quotidienne était de 1 centimètre cube de chloroforme par jour.

c) *Par la voie sous-cutanée.* — Nous avons injecté, dans la région fessière, 1 centimètre cube de chloroforme. L'injection était répétée chaque jour.

Une telle injection est manifestement très douloureuse : l'agitation et les cris du lapin le prouvent. Pour éviter ces phénomènes douloureux, nous avons eu soin de faire, un quart d'heure avant l'injection de chloroforme et à la même place, une injection de $1/4$ de centimètre cube d'une solution de cocaïne à $1/100$: l'animal supportait ainsi aisément et sans cris l'injection de chloroforme.

Les lapins ainsi intoxiqués, que ce soit par voie digestive ou par voie sous-cutanée, deviennent très fragiles. Ils suc-

combent parfois brusquement, soit aussitôt, soit quelques heures après l'absorption de chloroforme.

Les deux modes d'absorption ont eu, au point de vue des urines, le même résultat chez tous les animaux qui ont survécu : nous avons constaté une urobilinurie parfois très abondante, persistante, et apparue après un délai de deux, trois ou quatre jours. C'est ainsi que nous l'avons observée dans 9 cas, chez 5 lapins intoxiqués par voie digestive et chez 4 autres intoxiqués par voie sous-cutanée.

Sur ces 9 lapins, nous n'avons pu en opérer que 4 qui, seuls, se présentaient dans un état général assez bon pour que nous puissions espérer une survie post-opératoire suffisante.

LAPIN 10. — Ingestion quotidienne de 1 centimètre cube de chloroforme.

Apparition de l'urobilinurie le 3^e jour. Urobilinurie abondante les 4^e, 5^e et 6^e jours.

Le 6^e jour : Section du cholédoque entre 2 ligatures.

8 heures après l'opération : Urobilinurie abondante analogue à celle qui précédait l'opération.

19 heures après l'opération : Urobilinurie abondante, mais très nettement en décroissance.

26 heures après l'opération : Urobilinurie faible.

34 heures après l'opération : Traces douteuses d'urobiline.

46 heures après l'opération : L'animal meurt brusquement au moment où on le couche pour le sonder. L'urine est immédiatement prise dans la vessie : Pas d'urobilinurie.

Dans tous ces examens, la cholurie était abondante.

LAPIN 11. — Ingestion quotidienne de 1 centimètre cube de chloroforme :

Apparition d'une urobilinurie abondante dès le 3^e jour qui suit l'opération.

Le 7^e jour, section du cholédoque entre deux ligatures.

9 heures et 21 heures après l'opération : Urobilinurie abondante.

32 heures après l'opération : urobilinurie minime.

L'animal est trouvé mort le surlendemain matin de l'opération. On ne trouve dans sa vessie que 6 à 7 centimètres cubes d'urines. En opérant sur cette quantité un peu insuffisante, on ne trouve point trace d'urobiline.

La cholurie était abondante.

LAPIN 12. — Injection sous-cutanée et quotidienne de 11 centimètres cubes de chloroforme.

Urobilinurie abondante dès le 2^e jour.

Le 5^e jour, section du cholédoque entre deux ligatures.

8 heures et 20 heures après l'opération : Urobilinurie abondante.

28 heures après l'opération : Urobilinurie moyenne.

36 heures après l'opération : Urobilinurie faible.

42 heures et 52 heures après l'opération : Pas d'urobiline.

L'urine (12 centimètres cubes), recueillie sur le cadavre le 3^e jour après l'opération, ne contient pas d'urobiline.

LAPIN 13. — Injection sous-cutanée quotidienne de 1 centimètre cube de chloroforme.

Urobilinurie abondante dès le 3^e jour.

Le 5^e jour, section du cholédoque entre deux ligatures.

7 heures et 21 heures après l'opération : Urobilinurie abondante.

36 heures après l'opération : Traces d'urobiline.

45 heures après l'opération : Pas d'urobiline.

En résumé, nous voyons que la section du cholédoque entre deux ligatures, chez le lapin intoxiqué et antérieurement urobilinurique, aboutit au même résultat que chez le lapin sain : l'urobilinurie disparaît au bout de 30 à 40 heures.

CONCLUSION

1° Relations entre la stercobiline et l'urobiline

Les relations qui existent en clinique entre l'élimination de l'urobiline urinaire et celle de la stercobiline fécale sont, comme nous l'avons vu, des plus nettes.

Elles semblent, au premier abord, moins nettes dans les faits expérimentaux. En effet, dans les expériences de Herscher, sur le chien, et dans nos expériences sur le lapin, la ligature du cholédoque est immédiatement suivie d'une phase d'urobilinurie ; et nous avons vu que les résultats différents obtenus par MM. Brissaud et Bauer, qui n'ont pas constaté cette urobilinurie, seraient vraisemblablement dus au manque de sensibilité de leurs techniques. Mais cette urobilinurie est légère et transitoire et disparaît après un délai de quelques heures ou de quelques jours.

En réalité, les faits expérimentaux ne contredisent pas les faits cliniques et la différence des résultats n'est qu'apparente.

Dans les observations cliniques, en effet, nous parlons du moment où la stercobiline disparaît dans les fèces. Dans les observations expérimentales, au contraire, nous parlons du moment où la ligature du cholédoque est faite. Or les deux moments ne sont pas superposables. Il est évident que la ligature du cholédoque n'est pas suivie immédiatement de la disparition de la stercobiline. La bile et la stercobiline qui sont dans l'intestin au moment de l'opération mettent un certain laps de temps pour s'évacuer. Nous avons très nettement remarqué chez nos lapins qu'ils continuaient,

après l'opération, à émettre des selles colorées d'une façon normale pendant 24 à 36 heures et ce n'est qu'à partir de ce moment que leurs fèces habituelles étaient remplacées par de petites masses gélatiniformes et incolores. La disparition de l'urobilinurie coïncidait assez nettement, chez eux, avec la décoloration des matières.

Le chien que nous avons opéré, au contraire des chiens de M. Herscher, ne présenta pas de phase initiale d'urobilinurie. Or il n'avait pris aucune nourriture depuis 24 heures et son intestin était vide de matières pouvant retenir la bile ou la stercobiline ; l'injection de morphine que nous avons faite avant l'opération avait été suivie de deux vomissements bilieux très abondants. Enfin, notre première analyse d'urine ne fut faite que deux jours après l'opération.

2° Rôle du foie

Nous avons vu, en interprétant les observations cliniques, que l'urobilinurie, dans les ictères par rétention, était en rapport avec l'état fonctionnel du foie, c'est-à-dire liée à la perturbation hépatique due à cet état de rétention (cas de rétention incomplète).

L'urobilinurie transitoire qui apparaît immédiatement après la ligature expérimentale du cholédoque doit être interprétée de façon analogue. La même perturbation hépatique existe dans ces faits expérimentaux, où le foie doit subir le choc brusque de la ligature ; et, d'autre part, dans les heures qui suivent l'opération, l'intestin n'a pas encore éliminé la bile et la stercobiline qui s'y trouvaient avant la ligature.

Ainsi le même syndrome est réalisé dans les deux cas :

foie en état de rétention et stercolibine d'une part, urobilinurie d'autre part.

Il est un fait particulier, sur lequel nous voulons insister : le cas où l'ictère par rétention, clinique ou expérimental, évolue chez un individu antérieurement urobilinurique.

C'est le cas de notre observation n° 2, où nous voyons l'apparition d'une angiocholite déterminer une rétention biliaire complète, chez une femme atteinte de cirrhose hépatique et habituellement très urobilinurique.

C'est le cas, d'autre part, des lapins intoxiqués par le plomb, l'alcool et surtout le chloroforme, et fortement urobilinuriques, chez lesquels nous avons pratiqué une ligature du cholédoque.

Or, chez les uns et les autres, l'urobilinurie cesse lorsque la stercobiline disparaît dans les fèces.

Ces urobilinuries se présentent ainsi avec les mêmes caractères que celles que l'on observe au cours des ictères par obstruction : là encore il y a une relation de présence entre la stercobiline et l'urobiline.

Nous pouvons résumer ce chapitre en répétant pour l'expérimentation ce que nous disions pour la clinique :

1° *Dans les ictères par rétention, cliniques et expérimentaux, l'urobilinurie n'existe que s'il y a présence de stercobiline dans l'intestin.*

2° *Lorsqu'il y a urobilinurie, elle est en rapport avec l'état fonctionnel du foie.*

Et de plus :

3° *Cliniquement et expérimentalement, il est, en dehors des ictères par rétention, d'autres urobilinuries où l'urobiline est en relation avec la stercobiline.*

CHAPITRE IV

DIFFUSIBILITÉ DE L'UROBILINE

L'urobiline dans les humeurs non hémorragiques. — Liquide pleural et ascitique. — Liquide céphalo-rachidien. — L'urobilinhémie. — Conclusion : diffusibilité de l'urobiline.

1° L'urobiline dans les humeurs non hémorragiques

La recherche de l'urobiline a été faite avec soin dans le cas particulier d'épanchements hémorragiques : hémothorax, pleurésies hémorragiques, ascites hémorragiques, hématomes, hémorragies méningées et cérébro-méningées. Il semble, lorsqu'on relit les observations parues, qu'elle n'ait été positive que dans un nombre peu considérable de cas.

Hayem a signalé sa présence dans des liquides de pleurésies et d'ascites hémorragiques.

Widal et Joltrain (1) ont trouvé des traces d'urobiline dans le liquide céphalo-rachidien d'un malade atteint d'hémorragie méningée (pas d'examen de sang, ni d'urine). Par contre, Castaigne et Weil (2) notent son absence dans un cas analogue.

Guillain et J. Troisier (3) ont trouvé des traces d'urobi-

(1) VIDAL et JOLTRAIN. — *Soc. de Biol.*, 5 juin 1909, p. 927.

(2) CASTAIGNE et WEIL. — *Soc. de Biol.*, 19 juin 1909, p. 1014.

(3) GUILLAIN et TROISIER. — *Revue de méd.*, juin 1909, p. 459.

line, au cours d'une hémorragie méningée, dans le liquide céphalo-rachidien d'un malade qui présentait en outre une forte urobilinhémie et une urobilinurie intense. Ils en ont trouvé dans les liquides de deux hémothorax traumatiques et d'une pleurésie hémorragique : la recherche de l'urobilinurie et de l'urobilinhémie n'est point notée.

J. Troisier (1), dans sa thèse, en a réuni un certain nombre d'observations personnelles. Il a cherché l'urobiline dans huit cas d'hémothorax traumatique et ne l'a trouvée que trois fois ; dans deux pleurésies hémorragiques, il l'a trouvée une fois ; il en a trouvé dans un cas d'ascite hémorragique et dans deux cas d'hémorragies méningées.

La notion de processus hémolytique coexistant, fondée sur la recherche des hémolysines et l'étude de la résistance globulaire, a fait admettre dans ces cas l'origine locale des pigments biliaires normaux et grouper ces faits sous le nom de biligénie locale ou d'ictères hémolytiques locaux (2). Cette genèse hémolytique des pigments a été étendue à l'urobiline.

De ces faits, nous ne retiendrons, pour le moment, que la présence parfois constatée de l'urobiline dans les épanchements hémorragiques.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant de rechercher l'urobiline dans des humeurs (liquide pleural, ascitique et céphalo-rachidien), au niveau desquelles il n'avait jamais été constaté antérieurement de phénomènes hémorragiques.

1° LIQUIDE PLEURAL ET ASCITIQUE. — Il est sans doute dif-

(1) J. TROISIER. — *Rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires et de l'urobiline*. Thèse de Paris, 1910, p. 40.

(2) GUILLAIN et TROISIER. — *Loc. cit.*

ficile d'affirmer l'absence complète, actuelle ou antérieure, de globules rouges dans le liquide examiné. Il est fréquent, d'autre part, surtout dans le cas de liquide pleurétique, de trouver au fond du culot de centrifugation quelques globules rouges, plus ou moins lésés. Mais leur nombre est minime ; nous pensons, et nous reviendrons sur ce point, que la quantité d'hémoglobine qui a pu être mise en liberté par la destruction de ces rares globules est minime. D'ailleurs, dans les quelques observations qui suivent nous avons recherché l'hémoglobine au spectroscope et n'en avons point trouvé.

La présence d'urobiline dans les liquides pleuraux et ascitiques n'est point une notion nouvelle. Elle a été constatée par Hayem, puis niée par Herscher (1) et fréquemment constatée depuis, en particulier par J. Troisier (2), grâce au procédé très sensible de Grigaut.

Dans nos observations, nous avons toujours recherché l'urobiline du liquide parallèlement à l'urobilinurie et à l'urobilinhémie.

OBSERVATIONS

OBS. 17. — *Cirrhose de Laënnec.*

D..., 42 ans. Ascite. Circulation collatérale. Splénomégalie. Subictère des conjonctives. Tuberculose du sommet droit.

Urines : Urobilinurie intense.

Sérum sanguin : Urobilinhémie visible à la lumière du jour.

Liquide ascitique : Urobiline abondante. Pas de pigments biliaires normaux. Pas de sang.

Matières : Stercolibine en quantité normale.

(1) HERSCHER. — Thèse, p. 48.

(2) J. TROISIER. — Thèse, p. 89 (en note).

OBS. 18. — *Asystolie. — Maladie mitrale.*

R..., 50 ans. 4^e crise de grande asystolie. Œdème généralisé. Cyanose. Orthopnée. Subictère conjonctival. Double hydrothorax.

L'examen des humeurs a été répété deux fois à trois jours d'intervalle. Il a permis de constater :

Urines : Urobilinurie intense.

Sérum sanguin : Forte urobilinhémie.

Liquide pleural : Urobiline en grande quantité. Traces de pigments normaux. Pas de sang.

Matières : Stercobiline normale.

OBS. 19. — *Cirrhose de Laënnec.*

D..., 43 ans. Sept ponctions antérieures. Entre dans un état général très grave. Amaigrissement considérable. Ascite abondante. Circulation collatérale très développée.

Urines : Urobilinurie intense.

Sérum sanguin : Forte urobilinhémie.

Liquide ascitique : Urobiline. Pigments normaux. Pas de sang.

Matières : Stercobiline normale.

OBS. 20. — *Néphrite chronique avec rétention chlorurée.*

X..., 58 ans. Anasarque et hydrothorax.

Urines : Urobilinurie moyenne.

Sérum sanguin : Traces d'urobiline.

Liquide pleural : Traces d'urobiline. Pas de pigments normaux.

Matières : Stercobiline normale.

OBS. 21. — *Pleurésie séro-fibrineuse gauche.*

D..., 28 ans. Tuberculose au début du sommet droit. Epanchement d'un litre environ. Fièvre, 38° 5.

Urines : Urobilinurie moyenne.

Sérum sanguin : Urobilinhémie légère.

Liquide pleural : Urobiline en petite quantité.

Matières : Stercobiline normale.

OBS. 22. — *Pleurésie séro-fibrineuse gauche.*

R..., 25 ans. Tuberculose pulmonaire. Expectoration de bacilles.
Température autour de 38°.

Urines : Traces d'urobiline.

Sérum sanguin : Pas d'urobiline.

Liquide pleural : Pas d'urobiline.

Matières : Stercobiline normale.

OBS. 23. — *Pleurésie séro-fibrineuse droite.*

M..., 46 ans. Tuberculose pulmonaire : expectoration de bacilles.
Léger éthyisme chronique. Température au-dessous de 38°.

Urines : Urobilinurie faible.

Sérum sanguin : Traces d'urobiline.

Liquide pleural : Traces d'urobiline.

Matières : Stercobiline normale.

OBS. 24. — *Cirrhose de Laënnec, avec délire.*

C..., 47 ans. Grand éthyisme, ascite. Circulation collatérale. Subictère.

Urines : Urobilinurie forte.

Sérum sanguin : Urobilinhémie.

Liquide d'ascite : Urobiline.

Matières : Stercobiline normale.

OBS. 25. — *Pleurésie séro-fibrineuse banale.*

R..., 19 ans. Pas de tuberculose pulmonaire appréciable. Température : 37° 5 à 38°.

Urines : Urobilinurie très légère.

Sérum sanguin : Pas d'urobiline.

Liquide pleural : Pas d'urobiline.

Matières : Stercobiline normale.

OBS. 26. — *Pleurésie séro-fibrineuse banale.*

D..., 23 ans. Apyrexie.

Urines : Urobilinogène en petite quantité.

Sérum sanguin : Pas d'urobiline.

Liquide pleural : Pas d'urobiline.

Matières : Stercobiline normale.

RÉSUMÉ. — 1° La recherche de l'urobiline dans le liquide d'ascite a été positive dans trois cas, sur trois. Elle a été positive dans le liquide pleural quatre fois sur sept.

2° Dans tous les cas où nous avons trouvé de l'urobiline dans le liquide épanché, il y avait forte urôbilinurie et urobilinhémie manifeste.

3° Dans tous les cas de grande urobilinurie et d'urobilinhémie notable, nous avons trouvé une assez forte quantité d'urobiline dans le liquide épanché.

Nous pouvons conclure en disant : *la quantité d'urobiline trouvée dans un liquide épanché est en rapport avec l'intensité de l'urobilinurie et l'urobilinhémie.*

2° LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN. — Il est plus facile d'affirmer pour un liquide céphalo-rachidien que pour les liquides pleuraux ou ascitiques, l'absence de phénomènes hémorragiques antérieurs.

L'absence de globules rouges ou de leurs débris dans le culot de centrifugation, la clarté du liquide, l'absence de bandes d'absorption à l'examen spectroscopique, les réactions chimiques permettent de régler avec certitude l'hypothèse de la présence d'hémoglobine même à l'état de traces.

Nous n'avons point trouvé dans la littérature médicale d'observation signalant la présence pathologique d'urobiline dans le liquide céphalo-rachidien non hémorragique.

Nous avons à cet égard observé quelques cas parfaitement nets.

Dans ces observations nous avons recherché parallèlement l'urobiline dans le liquide céphalo-rachidien, l'urine et le sang.

OBS. 27. — *Delirium tremens.*

D..., 38 ans. Congestion pulmonaire aiguë. Agitation. Délire. Hallucinations. Aucun signe de lésions cérébrale ou méningée.

Urines : Forte urobilinurie.

Sérum sanguin : Urobilinhémie moyenne.

Liquide céphalo-rachidien : Urobiline. Liquide clair, non albumineux, sans éléments anormaux.

Matières : Stercobiline normale.

OBS. 24. — *Cirrhose de Laënnec, avec délire (p. 71).*

Aucun signe de lésions cérébrales ou méningées.

Urines : Urobilinurie forte.

Sérum sanguin : Urobilinhémie.

Liquide céphalo-rachidien : Urobiline.

Liquide ascitique : Urobiline.

Matières : Stercobiline normale.

OBS. 28. — *Cirrhose hépatique.*

L..., âgé de 48 ans. Ponction d'ascite 3 ans auparavant ; guérison apparente. 2^e phase sans ascite, avec subictère, foie dépassant le rebord costal, circulation collatérale légère, glycosurie alimentaire. Céphalée persistante ; aucun signe nerveux organique.

Urines : Urobilinurie moyenne.

Sérum sanguin : Traces d'urobiline.

Liquide céphalo-rachidien : Traces d'urobiline.

Matières : Stercobiline normale.

OBS. 18. — *Asystolie. — Maladie mitrale* (p. 70).

Aucun signe de lésions cérébrales ou méningées.

Il s'agit, comme nous l'avons vu, d'un malade qui présentait une quantité d'urobiline considérable dans l'urine, et notable dans le sang et dans le liquide pleural.

Nous avons fait une ponction lombaire, deux heures après la mort.

Le liquide retiré était clair ; il ne contenait pas de pigments normaux et nous n'avons point trouvé de globules rouges dans le culot de centrifugation, pas de bandes d'absorption hémoglobiques à l'examen spectroscopique.

Nous y avons trouvé une quantité notable d'urobiline.

OBS. 19. — *Cirrhose de Laënnec* (p. 70).

Aucun signe de lésions cérébrales ou méningées.

Nous avons vu que l'urobilinurie était intense, l'urobilinhémie forte, et qu'il y avait de l'urobiline dans le liquide ascitique.

Nous avons fait une ponction lombaire 4 heures après la mort : liquide clair, sans traces de globules rouges (centrifugation), ni d'hémoglobine (examen spectroscopique).

Nous y avons trouvé une très forte quantité d'urobiline.

OBS. 29. — *Cardiaque asystolique avec délire aigu*.

Insuffisance mitrale. OEdème rouge des membres inférieurs. Double congestion pulmonaire. Oligurie. Cyanose et orthopnée. Ethylisme.

Urines : Urobilinurie intense.

Sérum sanguin : Urobiline en assez grande quantité.

Liquide céphalo-rachidien : Urobiline abondante.

Matières : Stercobiline normale.

OBS. 30. — *Méningite tuberculeuse*.

S..., âgée de 23 ans. Somnolence. Hyperesthésie. Inégalité pupillaire. Parésie faciale droite. Céphalée. Raideur de la nuque.

Urines : Urobilinurie abondante.

Sang : Urobilinhémie.

Liquide céphalo-rachidien : Hypertendu. Clair. Albumineux. Lymphocytose. Bacilles de Koch (après centrifugation). Pas de sang (l'examen du culot de centrifugation ne fait voir sur une lame que neuf globules rouges). Urobiline en quantité notable : fluorescence manifeste à la simple lumière du jour.

OBS. 31 à 40. — Dans 10 autres cas, nous avons eu l'occasion de chercher l'urobiline dans des liquides céphalo-rachidiens non hémorragiques, avec ou sans lymphocytose.

Sur ces 10 malades, 4 seulement présentaient une urobilinurie notable. Aucun d'entre eux n'avait d'urobilinhémie manifeste.

Dans aucun cas nous n'avons trouvé d'urobiline dans le liquide céphalo-rachidien.

OBS. 41, 42, 43. — Dans 3 cas nous avons fait sur le cadavre, peu de temps après la mort (2 à 4 heures), des ponctions lombaires. Il s'agissait de malades n'ayant point eu d'urobilinurie notable, ni d'urobilinhémie.

Dans aucun cas nous n'avons trouvé d'urobiline dans le liquide céphalo-rachidien.

RÉSUMÉ. — 1° Nous avons trouvé de l'urobiline dans le liquide céphalo-rachidien, en l'absence de tout phénomène hémorragique antérieur au niveau de ce liquide.

2° Ces cas correspondaient à des cas de forte urobilinurie et d'urobilinhémie manifeste.

3° Dans tous les cas de forte urobilinurie et d'urobilinhémie notable, nous avons trouvé de l'urobiline dans le liquide céphalo-rachidien.

Et nous pouvons conclure en disant :

Il y a une relation entre la présence d'urobiline dans le liquide céphalo-rachidien, d'une part, l'urobilinurie et l'urobilinhémie, d'autre part.

2° L'urobilinhémie¹

L'urobilinhémie est un fait dont l'existence, ou tout au moins la fréquence, a été vivement discutée. C'est ainsi que Hayem et P. Tissier (1) ont considéré que l'urobilinhémie était un fait de constatation fréquente et, de plus, du fait même qu'il décrivait la théorie de l'origine hépatique de l'urobilinurie, ils ont admis que l'urobilinhémie était un phénomène primordial puisqu'il devait précéder toute urobilinurie.

Après eux, Gilbert et Herscher (2), au contraire, ont considéré que l'urobilinhémie était un phénomène exceptionnel, et c'est, comme nous le verrons, un des arguments qui leur ont permis d'édifier la théorie rénale de l'urobilinurie.

L'urobilinhémie se présentait, ainsi comme un fait d'importance doctrinale.

Actuellement, les perfectionnements des techniques employées ont montré la fréquence de l'urobilinhémie.

Mais il est un point sur lequel il importe d'insister.

Le meilleur procédé n'a lui-même qu'une sensibilité relative. C'est ainsi qu'en opérant sur 10 centimètres cubes de sérum on peut ne point trouver d'urobiline, alors que l'on en trouve si l'on opère sur 20 centimètres cubes. Inversement, si l'on trouve des traces d'urobiline dans un sérum,

(1) HAYEM et TISSIER. — *Loc. cit.*

(2) GILBERT et HERSCHER. — *Loc. cit.*

on peut, après l'avoir dilué, même légèrement, faire disparaître la réaction (1).

L'urobilinhémie n'est donc sensible qu'à partir d'une certaine concentration ; et ainsi, si l'on peut affirmer dans tel cas son existence, on n'a pas le droit, dans tel autre, d'affirmer son absence.

Dans les cas que nous avons étudiés et que nous relatons, nous ne nous sommes point placés au point de vue de l'urobilinhémie pure, mais nous avons recherché parallèlement l'urobiline sanguine, l'urobiline urinaire, l'urobiline des humeurs et la stercobiline et, en nous basant sur les grosses différences de fluorescence, nous nous sommes efforcés d'établir quelles relations pouvaient exister entre elles.

‘OBSERVATIONS

La plupart de ces observations ont déjà été relatées en détail au cours de ce travail : nous n'en donnerons, ici, que le résumé de ce qui concerne l'urobilinhémie.

I. — ICTÈRES PAR RÉTENTION.

1° Dans un premier groupe d'observations nous voyons se réaliser, d'une façon persistante, le syndrome suivant :

(1) C'est ainsi que nous avons répété la très simple expérience suivante :

Soit 30 centimètres cubes de sérum. Dans un premier tube on verse 20 centimètres cubes. Dans le second on verse les 10 autres centimètres cubes auxquels on ajoute 10 centimètres cubes d'eau distillée. La réaction est positive dans le premier tube ; elle est négative dans le deuxième qui ne contient que deux fois moins d'urobiline que le premier

Sang : Pas d'urobiline.

Urines : Pas d'urobiline.

Matières : Pas de stercobiline.

Ce sont les observations 3 et 5 qui concernent l'une et l'autre une néoplasie des voies biliaires.

2° Dans un deuxième groupe d'observations nous voyons, au contraire :

Sang : Urobiline.

Urines : Urobiline.

Matières : Stercobiline.

Ce sont les observations suivantes :

OBS. 2. — *Cirrhose du foie et angiocholite* (page 34).

OBS. 8. — *Cholécystite et angiocholite calculieuse* (page 38).

OBS. 10. — *Ictère catarrhal* (page 39).

OBS. 11. — *Lithiase biliaire* (page 40).

OBS. 14. — *Ictère catarrhal* (page 41).

OBS. 15. — *Coliques hépatiques* (page 41).

3° Dans un troisième groupe, nous voyons les deux syndromes se réaliser successivement. — L'observation 4 (page 35) est démonstrative : trois périodes se succèdent :

Première période. — *Sang, urines, matières* : Urobiline.

Deuxième période. — *Sang, urines, matières* : Pas d'urobiline.

Troisième période. — *Sang, urines, matières* : Urobiline.

II. — UROBILINHÉMIE ET UROBILINURIE EN DEHORS DES CAS D'ICTÈRES PAR RÉTENTION.

Ce sont les observations suivantes, dans certaines desquelles on note la présence d'urobiline dans des humeurs autres :

OBS. 44. — *Asystolie.*

R..., 52 ans, insuffisance mitrale ; gros foie ; subictère cutané et conjonctival :

Urobilinurie et urobilinhémie intenses.

Stercobiline normale.

4 jours. — Aggravation de l'état général et :

Urobilinurie moyenne.

Urobilinhémie faible.

Matières : peu colorées, stercobiline.

OBS. 45. — *Tuberculose pulmonaire avec hépatomégalie et subictère.*

OBS. 46. — *Asystolie. Gros foie. Subictère.*

Dans les deux cas :

Urobilinurie et urobilinhémie intenses.

Stercobiline normale.

OBS. 17. — *Cirrhose de Laënnec* (page 69).

Sang, urine, liquide ascitique : Urobiline.

OBS. 24. — *Cirrhose de Laënnec* (page 71).

OBS. 19. — *Cirrhose de Laënnec et délire* (page 70).

Dans les deux cas :

Sang, urine, liquides ascitique et céphalo-rachidien : Urobiline.

OBS. 20. — *Néphrite chronique* (page 70).

OBS. 22. — *Pleurésie séro-fibrineuse* (page 71).

OBS. 23. — *Pleurésie séro-fibrineuse* (page 71).

Dans les trois cas :

Sang, urines, liquide pleural : Urobiline.

OBS. 18. — *Asystolie* (page 70).

Sang, urines, liquides pleural et céphalo-rachidien : Urobiline.

OBS. 27. — *Delirium tremens* (page 73).

OBS. 28. — *Cirrhose hépatique* (page 73).

OBS. 29. — *Asystolie et délire* (page 74).

OBS. 30. — *Méningite tuberculeuse* (page 74).

Dans ces quatre cas :

Sang, urines, liquide céphalo-rachidien : Urobiline.

OBS. 47. — *Ethylisme. Hémorragie méningée.*

D..., 38 ans. La ponction lombaire faite le troisième jour après l'ictus donne issue à un liquide rosé.

Sang et urines : Urobiline.

Liquide céphalo-rachidien : Urobiline. Pas d'effacement de la partie droite du spectre.

III. — PAS D'UROBILINHÉMIE. UROBILINURIE.

Ce sont les cas d'urobilinurie faible, qui ne s'accompagne pas d'urobilinhémie décelable.

CONCLUSION. — Nous pouvons conclure de ces observations d'urobilinhémie :

1° Nous n'avons jamais constaté d'urobilinhémie sans constater, en même temps, de l'urobilinurie ;

2° Nous avons toujours constaté de l'urobilinhémie dans les cas d'urobilinurie moyenne ou intense ;

3° La recherche de l'urobilinhémie n'a été négative que dans les cas d'urobilinurie faible (1).

3° Conclusions. — Diffusibilité de l'urobiline

La diffusibilité est une propriété que tous les auteurs reconnaissent à l'urobiline. Cette diffusibilité est très grande, beaucoup plus grande que celle des pigments biliaires vrais : celle de l'urobilinogène serait plus grande encore que celle de l'urobiline proprement dite. M. Hayem (2) l'a nettement établi, et MM. Achard et Marfaux (3), qui ont repris cette étude, ont montré que, par ordre croissant de diffusibilité, il faut placer successivement les pigments, l'urobiline, l'indican et le chromogène de l'urobiline.

(1) La notion de diffusibilité de l'urobiline, sur laquelle nous allons insister explique la coïncidence possible d'une urobilinhémie faible avec une urobilinurie forte, ou encore la coïncidence de l'absence d'urobilinhémie appréciable avec une urobilinurie faible. On comprend en effet qu'une masse sanguine contenant une faible quantité d'urobiline ainsi très diluée et à peine ou non appréciable, mais sans cesse renouvelée, en laisse dans l'intervalle de deux mictions, passer par le rein une quantité suffisante pour que la solution urinaire soit beaucoup plus concentrée que la solution sanguine, et que la recherche dans l'urine soit plus facile que la recherche dans le sang.

(2) HAYEM. — *Du sang*.

(3) ACHARD et MARFAUX. — *Soc. de Biol.*, 28 janvier 1899.

Nous pensons que cette propriété de l'urobiline est fondamentale : nous avons voulu y insister et c'est pourquoi nous avons groupé, sous son nom, tous les faits relatés dans ce chapitre.

Nos observations, en effet, montrent bien que, lorsqu'on recherche systématiquement dans les diverses humeurs de l'organisme, normales ou pathologiques, la présence de l'urobiline, on la constate, en général, dans toutes ces humeurs ou on ne la décèle dans aucune d'entre elles.

C'est ainsi que nous avons pu la constater simultanément chez le même malade, dans 3 ou 4 humeurs : l'urine, le sang, les liquides pleuraux et ascitiques et le liquide céphalo-rachidien. On peut dire que, lorsque le sérum se charge d'urobiline, il en répand et en laisse de tous côtés, dans les liquides normaux (L. céphalo-rachidien) et pathologiques (L. pleuraux et ascitiques) avant même que le rein n'ait eu le temps de l'éliminer, si grande est la diffusibilité de ce pigment.

Si nous disons que la diffusibilité est une propriété fondamentale de l'urobiline, c'est qu'elle explique bien des faits, suggère bien des hypothèses et comporte des conséquences très importantes au point de vue de sa genèse.

Dans cet ordre d'idées, nous signalons deux faits :

1° Il y a dans l'organisme une très grande quantité d'urobiline, c'est l'intestin : il y a là une véritable source d'urobiline, continue et abondante, si abondante que nulle autre source ne pourrait lui être comparable : nous n'avons jamais constaté, dans l'urine, des fluorescences aussi intenses que celles que l'on peut trouver normalement en

examinant les matières. Si l'on rapproche ce fait de l'extrême diffusibilité de l'urobilin, n'est-il pas invraisemblable d'admettre qu'une telle quantité d'urobilin soit évacuée en totalité avec les fèces, et ne faut-il pas penser qu'il doit en diffuser une certaine quantité?

2° Etant donnée cette diffusibilité, il semble bien difficile que, dans un cas donné, on puisse admettre l'origine « locale » de l'urobilin, que, par exemple, au niveau d'un épanchement hémorragique, l'urobilin trouvée dans le liquide épanché s'est formée « in situ » et ne vient point du dehors. C'est, entre autres, le cas de notre observation 47 où nous voyons un liquide d'hémorragie méningée urobilinique chez un malade qui a une forte urobilinurie et une urobilinhémie notable.

Nous n'insisterons pas davantage sur ces deux faits, sur lesquels nous aurons à revenir longuement. Nous les avons signalés ici pour montrer tout l'intérêt qui s'attache, dans l'étude de l'urobilin, à la notion de diffusibilité.

CHAPITRE V

CIRCULATION ENTÉRO-HÉPATIQUE DE L'UROBILINE

*Circulation entéro-hépatique de la bile. — Urobilinhémie portale. —
L'urobiline dans la bile.*

1° Circulation entéro-hépatique de la bile

La circulation entéro-hépatique de la bile est un problème de physiologie très discuté (1). Schiff (2) admet que les éléments de la bile sont absorbés en nature au niveau de l'intestin, qu'ils font retour au foie et que celui-ci les élimine de nouveau : « il y aurait circulation pure et simple de la plus grande partie de la bile entre l'intestin et le foie ». Actuellement on admet plutôt que, s'il y a circulation entéro-hépatique de la bile, il s'agit, non pas d'une circulation en nature des éléments constitutants de la bile, mais de produits de décomposition de ces éléments dont le foie se chargerait de faire à nouveau la synthèse.

L'histoire de ce problème est riche en expérimentation.

Dans un premier groupe on peut citer les expériences dans lesquelles l'ingestion ou l'injection de bile ou d'un de ses éléments est suivie de l'augmentation de la quantité

(1) Voir DASTRE. — Art. Bile, dans *Dict. de Phys.*, p. 201.

(2) SCHIFF. — *A. f. Ph.*, 4, 1892, p. 594 et *A. f. d. g. P.*, 1870, 3, p. 598.

sécrétée de bile ou de cet élément et celles dans lesquelles l'établissement d'une fistule biliaire complète est, au contraire, suivie d'une diminution de la bile sécrétée. Nous n'insisterons pas sur ces faits qui peuvent être interprétés comme des cas de stimulation sécrétoire par des éléments éminemment cholagogues.

Dans un deuxième groupe d'expériences, on a vu que l'ingestion ou l'injection d'un sel biliaire normalement absent de la bile d'un animal était suivie de l'élimination de ce sel dans la bile. C'est ainsi que Weiss (1), puis Prévost et Binet (2) ont fait ingérer du glycocholate de soude au chien, dont la bile ne contient, normalement, que du taurocholate de soude, et ont vu apparaître le glycocholate dans la bile. De plus, l'ingestion de cholate de soude et de glycocholle est aussi suivie d'élimination de glycocholate de soude : le foie réalise ainsi la synthèse d'un sel dont on lui apporte les éléments.

L'expérience fondamentale de Schiff, dont l'interprétation est très discutée, avait en vue les acides biliaires. Si l'on fait ingérer à un cobaye de la bile de bœuf, qui donne la réaction de Pettenkofer, on voit apparaître cette réaction dans la bile du cobaye qui, normalement, ne la donne pas.

Dans un quatrième groupe, nous pouvons ranger les expériences qui ont porté sur la circulation des pigments biliaires. Baldi (3) a montré que l'ingestion par le chien de bile verte de bœuf est rapidement suivie de sécrétion de bile, non plus brune, comme habituellement, mais verte.

(1) WEISS. — *Bull. de la Soc. Imp. des Sc. natur. de Moscou*, 1884.

(2) PRÉVOST et BINET. — *Revue méd. de la Suisse romande*, 20 mai.

(3) BALDI. — *A. B.*, 1883, p. 387.

Mac Munn (1) a signalé la présence, dans la bile de mouton, d'un pigment spécial, la chlorohématine, qui détermine, à l'examen spectroscopique, l'apparition de quatre bandes d'absorption caractéristiques ; or Wertheimer (2) a fait ingérer de la bile de mouton à des chiens porteurs de fistules biliaires et a vu la bile de ces chiens présenter rapidement les caractères spectroscopiques de la chlorohématine.

L'ingestion de pigments très différents, d'origine végétale, par exemple, comme la cochenille et la fuchsine (Provost et Binet) (3), est suivie également de leur apparition dans la bile.

2° |Urobilinhémie portale

Nous n'avons point trouvé, dans la littérature médicale, de faits expérimentaux tendant à démontrer directement l'existence de la circulation entérohépatique de l'urobiline.

Les physiologistes semblent néanmoins l'admettre. C'est ainsi que M. Dastre (4) écrit : « L'origine probable de ce pigment dans la bile est la suivante : le pigment biliaire versé dans l'intestin y subit des réductions et hydratations qui le font passer à l'état d'hydrobilirubine (stercobiline). Celle-ci est résorbée, conduite par la veine porte au foie et excrétée avec la bile : une autre partie traverse simplement le foie et sera éliminée ultérieurement par le rein ».

Nous pensons que, même en se plaçant uniquement sur

(1) MAC MUNN. — *Journal of physiology*, 1890, p. 71.

(2) WERTHEIMER. — *A. f. Ph.*, 1893, p. 122.

(3) PROVOST et BINET. — *Loc. cit.*

(4) DASTRE. — *Loc. cit.*, p. 186.

le terrain de l'hypothèse, la circulation portale de l'urobiline doit être admise.

En effet, nous savons :

1° Que l'urobiline est très diffusible, beaucoup plus diffusible que les pigments biliaires normaux ;

2° Que l'abondance de la stercobiline dans l'intestin est très grande.

Si l'on admet la circulation des autres pigments, moins abondants et moins diffusibles, il faut bien admettre aussi celle de l'urobiline.

Nous avons cherché à en donner les preuves expérimentales et, pour cela, nous avons fait, au point de vue de l'urobilinhémie, des analyses comparées du sang de la veine porte et du sang de la circulation générale chez le lapin.

Nous avons choisi pour nos expériences des gros animaux, afin de pouvoir recueillir des quantités plus grandes de sang.

A chaque lapin nous faisons d'abord une ponction du cœur que nous cessions après avoir recueilli 25 à 30 centimètres cubes de sang environ, puis une ponction de la veine porte qui nous permettait d'en recueillir à peu près la même quantité.

La recherche de l'urobiline était faite, pour chaque animal, sur des quantités équivalentes de chaque sérum.

Nos expériences ont porté sur 10 lapins :

1° Chez 5 lapins nous n'avons constaté d'urobilinhémie ni dans le sang de la circulation générale ni dans le sang portal ;

2° Chez 2 lapins, nous avons constaté des traces sensiblement égales d'urobilinhémie dans le sang des deux circulations ;

3° Chez 1 lapin, nous avons trouvé des traces d'urobilinhémie dans le sang des deux circulations, mais nettement plus abondantes dans le sang portal ;

4° Chez 2 lapins nous n'avons pas constaté d'urobilinhémie dans le sang des deux circulations, mais nous avons trouvé une urobilinhémie faible, mais très nette dans le sang de la veine porte.

Ces expériences montrent très nettement que, dans certaines conditions, il y a circulation entéro-hépatique de l'urobiline puisque l'on peut constater une urobilinhémie uniquement portale.

Quelles sont ces conditions et pourquoi le fait n'est-il constaté que dans un petit nombre d'expériences? On peut penser que la quantité insuffisante de sérum examiné, jointe au manque de sensibilité « absolue » des techniques (page) peut expliquer un certain nombre de cas : la vitesse de la circulation permet, en effet, d'imaginer combien doit être faible la quantité de stercobiline entraînée par le sang, durant le très court instant que dure la ponction. Enfin, il y a des moments où l'urobilinhémie portale doit être plus abondante, au moment, par exemple, d'un flux biliaire, et il faut que la prise de sang saisisse ce moment. Nous n'avons pu le préciser, mais il nous a semblé que c'était une bonne condition que d'opérer sur des animaux à jeun.

3° Urobiline dans la bile

Nous venons de constater l'existence d'un flux d'urobiline de l'intestin vers le foie. Le flux inverse existe-t-il, c'est-à-dire la bile contient-elle de l'urobiline?

Quincke (1), Kiener et Engel (2), Mya (3), Giarré (4) nient formellement l'existence de l'urobiline dans la bile. Au contraire, Jaffé (5), Mac Munn (6), Nencki et Lieber (7), Hayem et Winter (8), Riva (9), Vitali (10) en ont trouvé d'une façon constante soit dans la bile des animaux, soit dans la bile humaine. M. Herscher (11) critique ces résultats ; il pense tout d'abord que la présence d'urobiline dans la bile des animaux ne permet pas de conclure à sa présence dans la bile de l'homme ; il y a, en effet, des différences quantitatives et qualitatives considérables, au point de vue des pigments, entre les biles de diverses espèces. D'autre part, il insiste sur ce fait que les analyses chez l'homme n'ont pu être faites que dans deux conditions : après la mort ou sur des malades porteurs de fistules biliaires et que les examens ont par conséquent porté sur des biles infectées ; or, Beck (12) a montré que ce sont les

(1) QUINCKE. — *Virchow's Archiv.*, t. XCV.

(2) KIENER et ENGEL. — *Arch. de Phys.*, 1887, p. 198.

(3) MYA. — *Congrès méd. int.*, 1890.

(4) GIARRÉ. — *Ac. med. fis. Fiorentino*, 12 fév. 1896, 14 janv. 1897.

(5) JAFFÉ. — *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1889 et *biol.*

(6) MAC MUNN. — *The Journ. of Physiology*, 1890, p. 71.

(7) NENCKI et LIEBER. — *Arch. f. experim. Path. und Phar.*, 18, p. 401.

(8) HAYEM et WINTER. — *Soc. de Biol.*, 1889.

(9) RIVA. — *Lo Sperimentale*, 1896, p. 1.

(10) VITALI. — *Il Morgagni*, avril 1897.

(11) HERSCHER. — *Thèse*, p. 64.

(12) BECK. — *Wiener klin. Woch.*, 29 août 1895.

bactéries de la putréfaction qui transforment le plus facilement la bile en urobiline. Hammarsten (1), néanmoins, en aurait trouvé dans la bile d'un supplicié.

Personnellement, nous avons examiné la bile d'un malade qui portait une fistule biliaire et nous y avons nettement trouvé de l'urobiline. Il s'agissait d'une bile infectée.

Nous concluons en disant avec Herscher que, si l'urobiline existe vraiment dans la bile normale de l'homme, elle n'y existe qu'en très petite quantité.

On doit se demander quelle est l'origine de cette urobiline de la bile. Est-elle véritablement sécrétée par le foie, ou bien s'agit-il plus simplement de la stercobiline que le foie a reçue de l'intestin?

Dastre admet cette origine intestinale de l'urobilinurie biliaire. Fischler (2) en a donné la preuve expérimentale : les chiens porteurs de fistule biliaire complète ne présentent pas d'urobiline dans leur bile ; si on les laisse lécher la bile de leur fistule, ou si on leur fait ingérer de la bile de bœuf, c'est-à-dire si l'on occasionne la formation de stercobiline dans l'intestin, on voit l'urobiline réapparaître dans la bile.

Enfin il semble que la quantité d'urobiline éliminée par le foie dans la bile est très inférieure à celle qu'il doit recevoir de l'intestin : le foie fixe une partie de la stercobiline apportée par les voies portes.

(1) HAMMARSTEN. — *Jahr. f. Thierchemie*, VIII, p. 263.

(2) FISCHLER. — *München med. Wochens.*, 1896, et LAMBLING, *Précis de biochimie*, p. 423.

Lesieur, Monod et Morel (1) ont cherché à préciser expérimentalement ce rôle fixateur du foie vis-à-vis de l'urobiline intestinale. Ils prennent deux lots de grenouilles et enlèvent le foie et la vésicule aux animaux du premier lot ; à tous, ils lient le rectum et font ingérer de l'urobiline. Les grenouilles du premier lot présentent de l'urobilinurie ; celles du deuxième lot ne présentent qu'une fois sur quatre une urobilinurie minime.

CONCLUSIONS. — 1° Il y a retour au foie par les voies portes d'une partie de la stercobiline fécale.

2° Le foie arrête et fixe la majeure partie de l'urobiline ainsi reçue.

3° Les traces d'urobiline qui peuvent exister dans la bile ont une origine intestinale.

(1) LESIEUR, MONOD et MOREL. — *Soc. de Biol.*, 1908.

CHAPITRE VI

GÈNESE DE L'UROBILINE

Interprétation des faits observés. — Théories histogène, hépatique, rénale, sanguine, intestinale. — Théorie entéro-hépatique.

Nous ne voulons point faire ici l'exposé complet des théories de l'origine de l'urobilinurie dont nous serions ainsi amenés à faire tout l'historique ; ce qui n'est point l'objet de notre travail.

Nous resterons sur le terrain des faits cliniques et expérimentaux que nous avons observés : c'est à leur point de vue que nous étudierons les théories des auteurs et que nous en ferons la critique.

Théorie pigmentaire ou histogène

La théorie pigmentaire de l'urobilinurie compte à l'étranger un grand nombre de partisans, Quincke (1), Mya (2), Patella (3), etc. ; Engel et Kiener (4) s'en sont faits en France les défenseurs.

Elle s'appuie sur ce fait que les corps réducteurs peuvent transformer les pigments biliaires normaux, bilirubine et biliverdine, en urobiline. C'est un fait chimique bien

(1) QUINCKE. *Wichow's Archiv*, t. XCV.

(2) MYA. *Congrès Méd. inter.*, 1890.

(3) PATELLA. *Congrès Méd. int.*, 1891.

(4) ENGEL et KIENER. *Arch. de phys.*, 1887, p. 198.

connu et que R. Maly (1) a montré, le premier, qu'en traitant la bilirubine par l'amalgame de sodium on obtient de l'hydrobilirubine, corps dont l'identité avec l'urobiline est actuellement admise. Or les cellules de l'organisme possèdent ce pouvoir réducteur.

Suivant la théorie histogène, les pigments biliaires qui, dans l'ictère, imprègnent l'organisme, sont dans les tissus même réduits et transformés en urobiline et ce serait, pour l'organisme, une façon avantageuse de se débarrasser des pigments biliaires, produits toxiques, car l'urobiline, plus soluble et plus diffusible qu'eux, s'éliminerait plus facilement. Le siège exact de ces phénomènes de réduction est discuté : ce serait, soit les parenchymes, soit le tissu sous-cutané.

L'absence d'urobilinurie à la période d'intensité maxima de l'ictère par rétention, période encadrée de deux périodes d'urobilinurie, est en contradiction avec cette théorie, puisque c'est à la période où la cholémie atteint la plus forte intensité, c'est-à-dire lorsque les tissus sont le plus imprégnés de bile, que disparaît l'urobilinurie.

Théorie hépatique

Le professeur Hayem (2) et ses élèves, particulièrement M. P. Tissier (3), ont édifié et défendu la théorie hépatique de l'urobilinurie. On peut la résumer en quelques mots :

(1) MALY. *Ann. Chem. Pharmak.*, t. C. L. XI, p. 368 et t. C. LXIII, p. 77.

(2) HAYEM. Du sang et de ses altérations anatomiques. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 22 juillet 1887, p. 351, 13 décembre 1889, p. 516.

(3) P. TISSIER. Thèse de Paris. *Pathol. de la secr. bil.*, 1889.

les pigments biliaires, dits normaux, bilirubine et biliverdine, sont des pigments que sécrète le foie sain ; l'urobiline est le pigment du foie malade. Il en résulte un fait d'une haute valeur séméiologique : l'urobilinurie est un signe d'insuffisance hépatique.

Mais il importe de noter que M. Hayem n'a pas attaché à l'urobilinurie une signification aussi restrictive, et, précisant sa valeur séméiologique, il a distingué plusieurs cas où cette valeur est très différente.

1° Le foie est anatomiquement et fonctionnellement lésé : alors seulement on peut vraiment parler d'insuffisance hépatique.

Mais dans ce cas, il importe de distinguer, d'une part, les urobilinuries permanentes et intenses qui sont liées à des lésions graves et définitives du foie, et, d'autre part, les cas d'urobilinurie passagère, où le trouble hépatique n'est que léger et transitoire.

2° Le foie est sain, mais, sous l'influence d'une intense destruction globulaire, il lui est apporté une trop grande quantité de matériaux pigmentaires. Il est comme débordé et il devient incapable de transformer cette masse en pigments normaux et en transforme une partie en urobiline. Il n'y a, dans ce cas, qu'« insuffisance relative ». « Nous ne croyons pas, dit-il, à l'origine exclusive de l'urobiline urinaire et nous avons déjà dit qu'en cas d'active destruction de globules, une partie de l'hémoglobine détruite forme de l'urobiline, même lorsque le foie paraît parfaitement sain. » (*Du sang*, p. 511).

3° Enfin il existe, entre ces cas, comme des cas de transition. Ce sont ceux où, à une lésion hépatique, vient momen-

tanément s'ajouter une destruction globulaire un peu exagérée. « Dans l'alcoolisme chronique, dit M. Hayem, dans la tuberculose, on observe souvent une urobilinurie modérée. Survienne la plus petite cause de destruction globulaire, un léger mouvement de fièvre, une simple fatigue, et immédiatement l'urobilinurie s'accroît. Les matériaux qui, par un foie sain, seraient uniquement transformés en bilirubine, forment en partie de l'urobiline. »

Ainsi, cliniquement, l'urobilinurie se voit :

1° D'une façon permanente et continue, dans les lésions graves du foie (insuffisance absolue).

2° D'une façon passagère :

1° Sous l'influence d'une cause minime venant transitoirement troubler la fonction hépatique.

2° Sous l'influence d'une destruction globulaire exagérée qui apporte trop de matériaux pigmentaires à un foie sain (insuffisance relative).

Nous avons cru devoir insister sur ces conclusions parce que, si nous nous plaçons uniquement sur le terrain clinique, ou au point de vue séméiologique, indépendamment de toute interprétation physiologique, ce sont celles qui expliquent le plus grand nombre des cas d'urobilinurie.

Mais il est toute une série de faits qui sont en contradiction avec la théorie hépatique : ce sont les urobilinuries des ictères par rétention. La théorie hépatique explique en effet l'urobilinurie qui précède et qui suit la période de rétention complète, l'obstruction biliaire apportant manifestement un trouble dans le fonctionnement de la cellule hépatique. Mais elle est incapable d'expliquer l'absence

d'urobilinurie à la période où anatomiquement et fonctionnellement le foie est le plus lésé, c'est-à-dire à la période de rétention complète.

C'est donc qu'il y a un autre facteur que le facteur hépatique dans la genèse de l'urobilinurie, puisqu'il explique certains faits, mais ne les explique pas tous.

Théorie rénale

Leube (1), puis les auteurs italiens Patella (2), Giarré (3), Accorimboni (4) et surtout Mya (5) ont soutenu la théorie rénale de l'urobilinurie. Gilbert et Herscher (6) l'ont, en France, longuement défendue.

Suivant eux, l'urobiline se forme au niveau du rein, grâce aux propriétés réductrices de cet organe, et aux dépens des pigments biliaires normaux contenus dans le sang : la théorie rénale dérive ainsi de la théorie pigmentaire et précise la région de l'organisme où se fait la réduction des pigments.

L'urobilinurie perd ainsi, au point de vue hépatique, toute valeur séméiologique. Elle est la conséquence de la cholémie et n'a pas d'autre signification. Elle peut coexister avec l'insuffisance hépatique, dans le cas où la cholémie

(1) LEUBE. *Sitzungsberichte der phy. med. Gesellschaft zu Würzburg*, 1888.

(2) PATELLA. *Congrès de Méd. int.*, 1891.

(3) GIARRÉ. *Loc. cit.*

(4) ACCORIMBONI. *Arch. ital. clin. med.*, 1891.

(5) MYA. *Loc. cit.*

(6) GILBERT et HERSCHER. *Soc. de Biol.*, 1902. *R. méd.*, 3 septembre 1902, et Thèse de HERSCHER.

traduit une déchéance du foie ; mais elle n'en est point un signe propre.

Cette théorie s'appuie sur différents faits :

1° Absence d'urobilinhémie dans un très grand nombre de cas d'urobilinurie.

2° Absence d'urobilinurie dans certains cas d'insuffisance hépatique.

3° Constatation *in vitro* des propriétés réductrices du rein.

4° Relations qui existent entre la cholémie et l'urobilinurie.

Il importe d'analyser en détail chacun de ces arguments.

1° L'urobilinhémie est un fait beaucoup plus fréquent que ne le pensaient MM. Gilbert et Herscher. L'emploi de techniques sensibles a permis, comme nous l'avons vu, à Grigaut et à J. Troisier, et à nous-mêmes, de constater son existence dans un très grand nombre de cas, et nous sommes arrivés à cette conclusion que, seuls, les cas d'urobilinurie *légère* ne s'accompagnaient pas d'urobilinhémie *appréciable*. De plus, l'emploi des mêmes techniques nous a montré l'existence fréquente de l'urobiline dans les liquides d'ascite, au contraire des résultats notés par MM. Gilbert et Herscher. C'est pourquoi la réalité, maintes fois constatée, de l'urobilinhémie doit faire éliminer dans un très grand nombre de cas l'hypothèse de l'origine rénale de l'urobilinurie.

2° Les cas d'insuffisance hépatique manifeste sans urobilinurie doivent être divisés en deux groupes. Dans l'un, le plus important, se trouvent des cas d'ictère par rétention, que

nous avons analysés et dont l'évolution avait frappé MM. Gilbert et Herscher. Dans ces cas, l'analyse des urines montre qu'entre deux phases d'urobilinurie existe une phase de bilirubinurie pure, c'est-à-dire que l'urobilinurie disparaît à la période où l'insuffisance hépatique doit être la plus marquée. A ces cas doivent être rattachés les cas d'insuffisance hépatique avec acholie pigmentaire. Nous verrons comment, à notre avis, ce premier groupe de faits doit être interprété. Dans un second groupe se rangent tous les cas où une lésion hépatique manifeste, malgré la présence de quantité notable de stercobiline dans les matières, ne s'accompagne pas d'urobilinurie. MM. Gilbert et Herscher en signalent quelques cas. Nous n'en avons pas observé d'analogues. Mais, si leur existence est un argument contre la théorie hépatique, il ne semble pas qu'elle apporte une preuve en faveur de la théorie rénale.

3° Les propriétés réductrices du rein ne semblent pas l'apanage de cet organe seul ; nous avons vu que MM. Gilbert et Herscher en ont trouvé d'analogues dans la muqueuse intestinale, expliquant ainsi la transformation, au cours de la traversée digestive, des pigments de la bile en stercobiline. La propriété réductrice semble générale et Gehardt (1) a montré que c'était là une propriété commune à tous les tissus, et M. Chauffard (2) rappelle que, « d'après les expériences d'Ehrlich sur les propriétés réductrices exercées par l'écorce rénale vis-à-vis de certains bleus, MM. Gilbert et Herscher admettent que la bilirubine se

(1) GEHARDT. — *Loc. cit.*

(2) CHAUFFARD. — Dissociation des états cholémiques. *Presse médicale*, 29 janvier 1913.

transforme (dans le rein) par réduction et hydratation en urobiline...; mais que les constatations d'Ehrlich portaient non seulement sur le rein, mais aussi sur les muscles, la muqueuse intestinale, le foie, les poumons ».

4° Les rapports de la cholémie avec l'urobilinurie que MM. Gilbert et Herscher ont établis, grâce à des dosages très précis de bile dans le sang, ne nous semblent pas avoir l'importance que les auteurs leur ont donnée. Si nous analysons leurs observations (1), nous voyons qu'on peut les ranger en deux groupes :

1° Dans un premier groupe, l'urobiline est nettement en rapport avec l'intensité de la cholémie ;

2° Dans un deuxième groupe, au contraire, celui des ictères par rétention complète, on voit que les cholémies les plus considérables qu'ils aient constatées sont précisément celles où l'urobilinurie cesse d'exister.

MM. Gilbert et Herscher expliquent de la façon suivante la disparition de l'urobilinurie à la période d'intensité maxima de l'ictère par rétention : tant que la cholémie est moyenne, c'est-à-dire au début de l'obstruction, le rein laisse passer en nature une partie des pigments biliaires et transforme le reste en urobiline. Puis la cholémie augmente, et, soudain, le rein succombe à l'effort qu'il doit produire et perd sa propriété réductrice : « Le rein manque à sa tâche » ; puis, lorsque se fait la désobstruction, la cholémie diminue ; le rein cessant d'être débordé récupère ses fonctions réductrices et l'urobilinurie apparaît de nouveau.

Il n'y a là qu'une hypothèse : mais, en face de cette hypo-

(1) MM. GILBERT et HERSCHER. — *Presse médicale*, 3 septembre 1902.

thèse, il y a, à notre avis, un fait précis : les relations de la stercobiline et de l'urobiline, c'est-à-dire la simultanéité de disparition, puis de réapparition de la stercobiline fécale et de l'urobiline urinaire.

Théorie sanguine

La théorie sanguine admet la transformation intravasculaire, sans intervention du foie, de l'hémoglobine en urobiline. Elle a été surtout exposée et admise pour les ictères hémolytiques, elle a été étendue par M. J. Troisier (1) à un très grand nombre de cas d'urobilinurie.

Elle se réclame de trois ordres de faits :

1° L'apparition de cholurie et d'urobilinurie à la suite d'injections de substances toxiques dites hémolytiques (chloroforme, éther, sérums étrangers, phosphore, toluylènediamine) ;

2° La transformation chimique, *in vitro*, d'hémoglobine en urobiline ;

3° La transformation clinique, *in vivo*, d'hémoglobine en urobiline, dans les foyers hémorragiques.

Analysons ces différents arguments :

1° Nous ne nous étendrons pas sur les faits d'urobilinurie consécutifs aux injections de substances dites hémolytiques, car ces substances sont, en même temps, des poisons du foie et il nous semble impossible de faire, dans ce groupe de faits, la part de ce qui appartient soit à la genèse hémolytique, soit à la perturbation hépatique.

(1) J. TROISIER. — Thèse 1909 et *S. de Biol.*, 8 mai 1909, p. 739.

2° La transformation *indirecte* de l'hémoglobine en urobiline, en passant par un stade intermédiaire de bilirubine, est un fait chimique bien démontré sur lequel nous n'insisterons pas (1). La transformation *directe* de l'hémoglobine en urobiline est beaucoup plus difficile à réaliser. « En partant de l'hématine, Hoppe-Seyler, Le Nobel, Nencki et Sieber ont obtenu la réduction des urobilinoïdes, et Mac Munn a trouvé un corps identique à l'urobiline ordinaire en oxydant l'hématine par l'eau oxygénée dans l'alcool sulfurique (2) ». Il s'agit là de réactions chimiques complexes qui, à notre avis, n'autorisent pas à conclure à l'existence de réactions biologiques analogues.

3° La transformation *in vivo* de l'hémoglobine en urobiline semble réalisée dans deux groupes d'observations.

Dans un premier groupe, on constate la coïncidence de deux faits : l'existence d'un foyer hémorragique en voie de désagrégation et, d'autre part, la présence d'urobilinurie. C'est ainsi que Gaucher et Joltrain (3) constatent de l'urobilinurie au cours d'un purpura chronique et que Froin (4) voit apparaître, puis disparaître, une urobilinurie au cours de l'évolution d'une hémorragie méningée, sans constater d'urobiline dans le liquide céphalo-rachidien. Ces auteurs rattachent l'urobilinurie constatée au processus hémorragique coexistant. L'urobiline s'est formée au dépens de l'hémoglobine du foyer. L'urobilinurie des ictères hémolytiques peut être rangée dans ce groupe de faits.

(1) DASTRE. — Art. Bile, *Dict. de Phys.*

(2) HAMMARSTER. — *Lehrbuch der phys. Chemie*, 1907, p. 602. Cité par J. TROISIER. Thèse, p. 39.

(3) GAUCHER et JOLTRAIN. — *Journal de Méd. intern.*, 10 octobre 1909.

(4) FROIN. — *Gaz. des Hôp.*, 5 novembre 1903.

Dans un deuxième groupe, on constate la présence d'urobiline dans un liquide hémorragique.

Hayem avait déjà signalé le fait et, plus récemment, de nombreuses observations que nous avons rapportées le notent et le soulignent. Les auteurs concluent que l'urobiline se forme aux dépens de l'hémoglobine du foyer.

Ce que nous savons, d'une part, de la fréquence de l'urobilinurie (traduisant l'urobilinhémie), et, d'autre part, de la diffusibilité de l'urobiline, nous semble rendre une telle interprétation très hypothétique.

En effet, nous avons vu combien était fréquente la présence d'urobiline dans des épanchements, pleuraux ou ascitiques, non hémorragiques, et, d'autre part, que sa présence était loin d'être de règle dans les épanchements hémorragiques. Si l'on compare, dans les deux groupes d'observations, les cas où la recherche fut positive, nous voyons que la moyenne est sensiblement la même. Il faudrait donc, pour expliquer la présence de l'urobiline dans les épanchements, admettre deux processus différents : dans un cas la diffusion de l'urobiline dans le foyer et, dans l'autre, sa genèse locale!

D'autre part, nous avons montré que l'urobiline pouvait exister, dans le liquide céphalo-rachidien, en l'absence de tout processus hémorragique. Dès lors, sa présence dans un liquide céphalo-rachidien, hémorragique, donne lieu aux mêmes difficultés d'interprétation que dans le cas de liquides pleuraux ou ascitiques. Nous avons, à cet égard, observé un cas typique : il s'agissait d'un alcoolique ayant fait une légère hémorragie méningée : la ponction lombaire, pratiquée trois jours après l'ictus, donna issue à un liquide

rosé contenant de l'urobiline. Or le malade présentait, en même temps, une forte urobilinurie et une notable urobilinhémie. *Il était inadmissible que la quantité d'urobiline évacuée journellement par l'urine pût avoir sa source dans le petit foyer hémorragique méningé.* Nous avons admis, dans ce cas, que l'urobiline trouvée dans le liquide céphalo-rachidien était de l'urobiline diffusée et non de formation locale.

Dans toutes les observations publiées que nous avons relues, nous avons recherché si l'urobilinurie avait été notée. Dans tous les cas où l'analyse des urines est signalée, il y a de l'urobilinurie (1). Nous n'avons jamais noté simultanément la présence d'urobiline dans un liquide et son absence dans l'urine.

La quantité relativement grande d'urobiline que nous avons trouvée dans le liquide céphalo-rachidien non hémorragique d'une méningite tuberculeuse nous a conduit à penser que, peut-être, la perméabilité à l'urobiline d'une méninge malade était plus grande que celle d'une méninge saine, comme cela a été signalé pour certains corps et qu'il pouvait en être de même dans le cas d'hémorragie méningée.

En résumé, nos observations, où la présence d'urobiline est constatée dans des épanchements non hémorragiques et dans le liquide céphalo-rachidien, non sanglant, rendent très problématique l'hypothèse de la genèse dite locale ou hémolytique de l'urobiline dans les foyers hémorragiques, — hypothèse qui est à la base de la théorie sanguine de l'urobilinurie.

(1) GUILLAIN et TROISIER. — *Rev. de Méd.*, juin 1909, p. 133.

Théorie intestinale

Cette théorie a été très en faveur en Allemagne à la suite des travaux de P. Muller, l'urobiline de l'urine n'est que de la stercobiline diffusée. Toute urobilinurie traduit une augmentation de la stercobiline et cette théorie invoque, dans la plupart des cas, comme facteur d'une production plus active d'urobiline intestinale, la pléiochromie biliaire.

Cette théorie a cessé d'être soutenue par ses défenseurs eux-mêmes, pour faire place à la théorie entéro-hépatique.

Théorie entéro-hépatique

Cette théorie, classique en Allemagne, est, en partie, adoptée en France par les physiologistes (1).

Les pigments normaux que la bile apporte dans l'intestin y sont transformés, par processus réducteur, en stercobiline. Cette stercobiline, très diffusible, n'est qu'en partie éliminée avec les fèces : le reste est absorbé par la muqueuse intestinale et ramené au foie par les voies portes.

Si le foie est sain, il fixe cette stercobiline, soit en raison des matériaux pigmentaires utilisables qui lui sont ainsi apportés, soit en raison de son rôle d'arrêt vis-à-vis des substances toxiques. A la moindre défaillance du foie, elle traverse l'organe, passe dans la circulation générale et, de là, dans l'urine.

Cette défaillance hépatique peut se produire dans des conditions différentes que Vitalis (2) a précisées :

1° Il y a une lésion hépatique, légère ou grave, passagère ou permanente. On peut parler d'insuffisance hépatique

(1) DASTRE. — *Loc. cit.* et LAMBLING. *Précis de Biochimie.*

(2) VITALIS. — *Il Morgagni*, avril 1897.

absolue. Le foie cesse de pouvoir fixer toute la quantité de stercobiline qui lui est normalement apportée par les voies portes ;

2° Il y a apport à un foie sain d'une quantité anormale de stercobiline, qu'il ne peut fixer en totalité. Il s'agirait d'insuffisance hépatique *relative*. Ce sont les cas des sténoses intestinales, qui entravent l'élimination avec les fèces de la stercobiline, facteur auquel rapidement, il est vrai, vient s'ajouter un facteur hépatique, et aussi ceux des hypercholies par destruction globulaire intense.

La théorie entéro-hépatique de l'urobilinurie est celle qui, dans la très grande majorité des cas, explique le mieux les faits. Tous les faits cliniques que nous avons observés et leurs corollaires expérimentaux, l'existence d'une circulation portale de l'urobiline, sont autant d'éléments qui confirment la réalité de cette théorie.

Nous avons terminé l'étude des ictères par rétention en émettant ces deux propositions :

1° L'urobilinurie n'existe que s'il y a présence de stercobiline dans l'intestin ;

2° Lorsque l'urobilinurie existe, elle est en rapport avec l'état fonctionnel du foie.

Nous pouvons modifier cette formule et préciser ainsi la valeur séméiologique de l'urobilinurie en disant que, pour se produire, l'urobilinurie nécessite la réunion de deux facteurs :

1° La perméabilité des voies biliaires ;

2° Un trouble fonctionnel hépatique.

C'est l'étude de ces deux facteurs que nous allons faire dans le chapitre suivant.

CHAPITRE VII

VALEUR SÉMÉIOLOGIQUE DE L'UROBILINURIE

La perméabilité des voies biliaires. — Le trouble fonctionnel hépatique.

Nous venons de voir que, pour se produire, l'urobilinurie nécessite la réunion de deux facteurs :

- 1° La perméabilité des voies biliaires ;
- 2° Un trouble fonctionnel hépatique.

La perméabilité des voies biliaires

L'évolution de l'urobilinurie au cours des ictères par rétention est, à ce point de vue, fondamentale, montrant les rapports étroits de présence ou d'absence qui existent entre l'urobiline fécale et l'urobiline urinaire.

Nous ne reviendrons pas ici sur les observations que nous avons longuement analysées. Rappelons que c'est une notion ancienne qu'au cours de tels ictères l'urobilinurie peut disparaître à la période de décoloration des matières. Nous avons vu que le tableau par lequel M. Chauffard résume les observations de Hayem et Tissier, et de Quincke, confirme cette donnée et que MM. Gilbert et Herscher ont classé dans le groupe des cas d'insuffisance hépatique sans urobilinurie les ictères par rétention complète. Nos observations personnelles, tant cliniques qu'expérimentales, sont à ce point de vue démonstratives.

Il y a là un fait indiscutable, tant il est de constatation aisée, à savoir : la disparition brusque d'une urobilinurie intense le jour même où la stercobiline disparaît des matières, et sa réapparition aussi brusque le jour où celle-ci réapparaît.

D'autre part, nous avons constaté qu'il était d'autres urobilinuries que celles des ictères par rétention, dont l'origine intestinale était manifeste, et nous avons relaté l'observation d'une malade atteinte de cirrhose hypertrophique du foie, d'origine vraisemblablement éthylique et présentant une urobilinurie intense, dont l'urobilinurie avait complètement disparu, lorsque l'apparition d'une angiocholite aiguë avait déterminé une rétention biliaire complète. De même, l'urobilinurie expérimentale provoquée chez le lapin par des intoxications saturnine, éthylique ou chloroformique disparut après ligature du cholédoque.

Mais il importe de se demander si toute urobiline urinaire est d'origine intestinale.

J. Troisier (1) a trouvé « une urobilinhémie manifeste dans deux cas d'ictère catarrhal et dans un cas de lithiasé biliaire avec décoloration des matières et absence de stercobiline ». Nous pensons que de tels cas sont rares : pour nous, nous n'en avons jamais constaté d'analogues. Si rares soient-ils, ils méritent d'être interprétés. L'explication de ces faits par une genèse hémolytique intrasanguine est difficilement acceptable. Souvenons-nous, en effet, qu'il s'agit d'ictères par rétention et que tels ictères s'accompagnent, habituellement, d'augmentation de la résistance des globules et que la recherche des processus hémolytiques y

(1) J. TROISIER. — Thèse, p. 88, en note.

reste négative. Par contre, la cholémie est intense et on peut admettre qu'une *infime* partie des pigments biliaires en circulation dans le sang est réduite en urobiline, soit dans le sang lui-même, soit peut-être dans le foie, du fait même de la propriété réductrice commune à tous les tissus (1). Mais cette quantité réduite est bien *infime* : elle est négligeable à côté de la quantité d'urobiline d'origine intestinale, que le foie laisserait passer si la rétention n'était pas complète, sinon ce serait, au contraire, à la période de rétention absolue, c'est-à-dire de cholémie maxima, que l'urobilinhémie et, par conséquent, l'urobilinurie, devrait être la plus considérable.

D'autre part, Fischler (2), au cours de ses expériences sur le chien dont nous avons parlé, a cherché s'il était possible de déterminer, chez eux, une urobilinurie d'origine hémolytique. Ces chiens, porteurs de fistule biliaire complète, n'étaient pas urobilinuriques. Ils le devenaient si on les laissait lécher la bile de leur fistule et il s'agissait bien alors d'urobiline intestinale. Mais ils devenaient encore urobilinuriques si on leur faisait une injection intraveineuse d'une quantité considérable d'eau distillée et Fischler admet que cette urobiline dérive de l'hémoglobine mise en liberté dans le sang circulant par la destruction globulaire consécutive à ces injections hypotoniques. Une telle explication est, à notre avis, la plus vraisemblable ; mais nous retenons ce fait que, pour aboutir à ce résultat, Fischler, d'ailleurs partisan de la théorie entéro-hépatique, dut employer un

(1) Nous allons avoir l'occasion de revenir sur cette propriété réductrice de tous les tissus.

(2) FISCHLER. — *Loc. cit.* et LAMBLING. *Précis de Biochimie.*

processus hémolytique d'une grande violence : l'injection d'eau distillée.

Cette formation de l'urobiline au dépens de l'hémoglobine peut se faire par deux processus différents, suivant qu'il y a ou qu'il n'y a pas, entre l'hémoglobine et l'urobiline, un stade intermédiaire de bilirubine. Lorsque ce stade intermédiaire existe, il s'agit, en somme, d'un processus normal ; c'est celui suivant lequel se forme la stercobiline intestinale : au dépens de l'hémoglobine, le foie fabrique les pigments normaux de la bile et ceux-ci se réduisent, dans l'intestin, en stercobiline. Que dans le sang circulant, s'il s'agit d'un sang très cholémique, que dans un foyer hémorragique, si l'hémoglobine s'y est transformée en bilirubine, il puisse se former des traces d'urobiline par réduction de cette bilirubine, cela est possible et même, pensons-nous, probable. Mais, dans tous les cas, il ne s'agit que de quantités minimales d'urobiline ; nous pourrions répéter ce que nous disions quelques lignes plus haut, au sujet des urobilinhémies constatées par J. Troisier au cours de quelques ictères par rétention.

La transformation directe de l'hémoglobine en urobiline, sans passer par le stade intermédiaire de bilirubine, nous semble, au contraire, très douteuse. Sa réalisation chimique, *in vitro*, est très délicate et sa réalisation clinique n'est pas, à notre avis, démontrée. Nous avons vu, en effet, pour quelles raisons la présence d'urobiline dans un liquide hémorragique (pleural, ascitique ou céphalo-rachidien) devait être interprétée, non pas comme la conséquence d'une genèse locale, avec ou sans stade intermédiaire de bilirubine, mais surtout comme la conséquence de la diffusibilité de ce corps.

Nous pouvons conclure en disant que l'urobiline urinaire a une origine intestinale : c'est de la stercobiline que le foie a laissé passer, et cela dans la presque totalité des cas.

Le trouble fonctionnel du foie

Nous disons « trouble fonctionnel du foie » : nous hésitons à dire, en effet, « insuffisance hépatique », expression qui doit être précisée. Elle implique trop souvent, à notre avis, la notion de déchéance définitive de la cellule hépatique par lésion irréparable de l'organe, et mériterait d'être employée dans tous les cas où le foie manque à sa tâche, ou, comme nous le verrons, à l'une de ses tâches, ne s'agirait-il que d'une perturbation minime et transitoire. On pourrait parler, lorsqu'il s'agit de ces cas légers, de « défaillance hépatique » et réserver aux cas graves le terme d'« insuffisance ». Ici, nous réunissons tous ces cas en disant : « trouble fonctionnel hépatique » sans préjuger de la lésion ni de son avenir.

Les rapports qui existent entre l'état fonctionnel du foie et l'urobilinurie sont la conséquence du phénomène suivant lequel un foie sain fixe toute la stercobiline apportée par la circulation porte, tandis qu'un foie malade la laisse passer, en partie ou en totalité, dans la circulation générale.

Cette signification hépatique de l'urobilinurie doit être admise pour des raisons expérimentales et cliniques. Rappelons que Lesieur, Monod et Morel, dans les expériences dont nous avons rapporté (1) les résultats, ont montré indirectement ce rôle fixateur du foie vis-à-vis de la stercobiline

(1) LESIEUR, MONOD et MOREL. — *Loc. cit.*

intestinale et que nous-mêmes, nous avons constaté la réalité de l'existence d'une circulation portale de l'urobiline, en l'absence d'urobilinhémie dans la circulation générale, démontrant ainsi l'arrêt, au niveau de la cellule hépatique, de la stercobiline venue de l'intestin.

D'autre part, la recherche systématique de l'urobilinurie dans tous les cas où, *cliniquement*, le foie est touché est singulièrement suggestive. C'est cette recherche qui permit à Hayem d'édifier la théorie hépatique de l'urobilinurie et de décrire ce symptôme comme signe d'insuffisance hépatique. Dans une leçon récente, M. Chauffard (1), parlant de la valeur séméiologique de l'urobilinhémie et de l'urobilinurie, dit : « Pour ma part, j'ai toujours insisté sur le rôle prépondérant de la cellule hépatique dans la production de l'urobiline » et, plus loin : « la question (de l'urobilinurie) reste complexe, soit que l'on admette la théorie intestinale, soit que l'on penche vers la théorie hépatique ; mais, en définitive, c'est la cellule hépatique qui intervient en dernier ressort ». Nous avons cherché et suivi l'urobilinurie dans un nombre considérable de cas et il en résulte, pour nous, cette *impression clinique* très ferme que l'urobilinurie, dans l'immense majorité des cas, traduit, lorsqu'elle existe, un trouble fonctionnel du foie (2). L'urobilinurie ne manque, au cours d'une affection hépatique, que

(1) CHAUFFARD. — « La dissociation des états cholémiques ». *Presse médicale*, 29 janvier 1913.

(2) Notre collègue H. Bith, étudiant la valeur des signes d'insuffisance hépatique, aboutit à la même conclusion : « Dans tous les cas où la cellule hépatique était malade, nous avons trouvé de l'urobilinurie » (*L'amino-acidurie*. Thèse de Paris, 1913).

dans les cas de rétention biliaire complète et dans certains cas d'hypocholie ou d'acholie (1).

D'autre part, la recherche simultanée de l'urobilinurie et des autres signes dits d'insuffisance hépatique est d'une grande importance dans l'étude de la valeur séméiologique de ce symptôme.

Ces signes peuvent être classés en deux groupes : ceux qui traduisent un trouble dans le métabolisme hydrocarboné et que l'on met en valeur par la recherche de la glycosurie alimentaire, et ceux qui traduisent un trouble dans le métabolisme azoté et que l'on met en valeur par la recherche de l'ammoniurie, de l'hypoazoturie, de l'acido-acidurie ou de l'azote du sérum. Or, il importe de distinguer deux cas, suivant que le foie est gravement ou légèrement touché. Dans les cas des dégénérescences graves de la cellule hépatique, il est de règle de noter la coexistence de ces signes. Dans les cas où l'atteinte anatomique, ou, plus exactement, le trouble fonctionnel est léger, il en est autrement : les fonctions hépatiques peuvent être dissociées, le foie peut manquer, non pas à toute sa tâche, mais à l'une de ses tâches : le métabolisme hydrocarboné peut être troublé alors que le métabolisme azoté reste normal, et inversement. Aussi pensons-nous que l'on n'a pas le droit de conclure à l'intégrité fonctionnelle du foie, lorsque la recherche d'un ou de plusieurs de ces signes reste négative (2).

(1) C'est dans ce groupe de faits que se rangent la plupart des cas décrits par Gilbert et Herscher comme cas d'insuffisance hépatique sans urobilinurie.

(2) Gilbert et Herscher groupent dans le cadre « d'urobilinurie au cours d'états pathologiques dans lesquels le foie fonctionne norma-

Or, chaque fois que nous avons constaté l'existence d'un de ces signes, nous avons trouvé une urobilinurie manifeste. Par contre, l'existence d'urobilinurie, en l'absence de tout autre signe dit d'insuffisance hépatique, est fréquemment constatée. C'est le groupe des cas devant lesquels on hésite à employer l'expression d' « insuffisance hépatique » et où il serait plus satisfaisant de parler de « défaillance » de l'organe. Telles sont les urobilinuries que nous avons constatées à la suite d'excès alimentaires, d'ingestion même modérée d'alcool, ou d'ingestion de 150 grammes de sirop de glucose (1).

L'urobilinurie nous apparaît ainsi comme un signe très sensible apparaissant à la moindre perturbation fonctionnelle du foie, mais dont la sensibilité même atténuée, en quelque sorte, la valeur sémiologique, tant peut être minime la cause qui suffit à la faire apparaître. Son importance clinique, et surtout pronostique, est liée à deux conditions : son abondance et sa persistance.

lement ou surabondamment », trois cas de cirrhoses biliaires et deux cas d'ictère chronique, en s'appuyant sur l'absence de glycosurie alimentaire et sur l'élimination de 24 à 30 grammes d'urée en 24 heures.

(1) Cette urobilinurie, qui apparaît fréquemment à la suite de l'absorption d'une grosse quantité de sucre, est très intéressante. Elle nous montre que la notion de la dissociation des fonctions hépatiques ne doit pas être poussée trop loin. La perturbation apportée par cette ingestion anormale de glucose dans la fonction glyco-régulatrice du foie, se traduit, en effet, par un trouble de la fonction fixatrice du foie, l'urobilinurie, avant de se traduire par de la glycosurie alimentaire. Il serait intéressant de rechercher comment se comporte le métabolisme azoté, lorsque l'on trouble ainsi le métabolisme hydrocarboné.

CONCLUSIONS

Les faits cliniques et expérimentaux que nous avons étudiés sont une confirmation de la théorie entéro-hépatique de l'urobilinurie.

L'urobiline a une origine intestinale : c'est de la stercobiline diffusée ; mais, au point de vue séméiologique, l'urobilinurie a une signification hépatique.

La stercobiline, normalement formée dans l'intestin par réduction des pigments normaux de la bile, fait en partie retour au foie. Nous avons pu expérimentalement constater, dans certains cas, la réalité de cette circulation portale de la stercobiline et de sa fixation par la cellule hépatique.

Un foie sain fixe cette stercobiline ; un foie lésé la laisse passer dans la circulation générale. L'urobilinhémie est dès lors constituée et l'urobilinurie vient la révéler.

L'urobilinurie nécessite donc pour se produire la réunion de deux conditions :

- 1° Un trouble de la fonction hépatique.
- 2° La perméabilité des voies biliaires.

1° Le trouble de la fonction hépatique peut être léger et transitoire. L'urobilinurie n'est pas un signe grave d'insuffisance hépatique, mais un signe très sensible qui apparaît à la moindre perturbation fonctionnelle de l'organe : nous

l'avons vue apparaître pour des causes minimes. Sa signification est très différente des autres signes dits d'insuffisance hépatique (troubles du métabolisme azoté ou du métabolisme hydrocarboné), qui traduisent une atteinte grave du foie. Sa sensibilité même atténuée sa valeur séméiologique et surtout pronostique. Seule une urobilinurie intense et persistante acquiert, à ce dernier point de vue, une certaine valeur.

2° La perméabilité des voies biliaires est un facteur dont l'étude est aisée au cours de l'évolution des ictères par rétention. Les relations de présence et d'absence entre la stercobiline fécale et l'urobiline urinaire y sont précises. Cliniquement, l'urobilinurie apparaît ou disparaît, suivant que cette perméabilité existe ou non, et la ligature expérimentale du cholédoque chez l'animal confirme cette donnée. D'autre part, lorsqu'une rétention biliaire complète se produit chez un sujet antérieurement urobilinurique (cirrhoses, intoxications expérimentales, etc.), l'urobilinurie disparaît tant que persiste la rétention : chez ce sujet aussi, l'urobiline est d'origine intestinale.

La notion de diffusibilité de l'urobiline est une notion fondamentale. Elle pourrait presque faire admettre, *a priori*, le passage de la stercobiline dans la circulation porte, et, d'autre part, elle explique la facilité avec laquelle l'urobiline s'élimine par le rein et la coïncidence d'une urobilinhémie faible avec une urobilinurie forte.

Cette notion a d'autres conséquences. L'urobilinhémie est le fait pathologique essentiel : l'urobilinurie n'en est que la traduction. La présence d'urobiline dans un liquide

normal ou pathologique, sanglant ou non, a la même signification que l'urobilinurie : elle traduit l'urobilinhémie.

L'urobiline fécale, que le foie lésé n'a pu fixer et qu'il a laissé passer dans la circulation générale, diffuse dans toutes les humeurs de l'organisme, urines, liquide céphalo-rachidien, liquide pleural et liquide ascitique, etc.

Vu :

Le Président de Thèse,

CHAUFFARD.

Vu :

Le Doyen,

LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

- Abel** — Bemerkung über die tierisch. Melanin und das Homosiderin. *Virchows' Arch.*, 1890.
- Abelous et Gérard (E.)**. — *Acad. des Sciences*, CXXXIX, pp. 56, 191 et 1023 ; t. CXXX, p. 420.
- Achard et Castaigne**. — L'examen clinique des fonctions rénales.
- Achard et Morfaux**. — Urobilinurie et perméabilité rénale. *Soc. de biol.*, 28 janv. 1899.
— *Gaz. hebdomadaire*, 2 fév. 1899.
- Accorimboni**. — *Arch. ital. clin. med.*, 1891.
- Ajello**. — Contribution expérimentale à la genèse de l'urobiline dans les liquides kystiques et dans les exsudats. *Il Morgagni*, déc. 1893, p. 722.
- Ajello et Solaro**. — Variations de quelques-uns des principes de l'urine dans la cirrhose du foie sous l'influence de l'alimentation. *Il Morgagni*, pp. 1 et 65, janv. et fév. 1893.
- Ameuille**. — Les pigments pathologiques. Revue générale in *Biologie médicale*, mai 1910, p. 133.
- Arnould**. — Urobilinurie paroxystique. *Ann. des maladies génito-urinaires*, 1891, p. 100.
- Arthus**. — *Précis de chimie physiologique*.
- Auché**. — Sur un détail du spectre de l'urobiline. *Soc. de biol. de Bordeaux*, 3 déc. 1907, n° 37, p. 711.
— Sur une nouvelle méthode pour rechercher et séparer l'urobiline et son chromogène. *Soc. de biol. de Bordeaux*, 3 déc. 1907, p. 713.
- Auché**. — Recherche simultanée de l'urobiline, de son chromogène et des pigments biliaires vrais. *Soc. de biol. de Bordeaux*, 22 déc. 1908, p. 757.

- Auché (A.).** — Séparation de l'urobiline de la bile. *Soc. de biol. de Bordeaux*, 22 déc. 1908, p. 759.
- Auché** — Recherche de l'urobiline de la bile. *Gaz. heb. des Sc. méd. de Bordeaux*, n° 1, 5 janv. 1909.
- Auché (A.).** — Sur une méthode de préparation de l'urobiline pure. *Soc. de biol. de Bordeaux*, 6 juill. 1909, n° 26, p. 227.
- Auché (A.).** — Sur une méthode de dosage de l'urobiline. *Soc. de biol. de Bordeaux*, 6 juill. 1909, et *Gaz. hebdomadaire des Sciences méd. de Bordeaux*, n° 28, 1909, p. 328.
- Auscher et Lepique.** — *Arch. phys.*, 1891. *Arch. phys.*, 1896. *Soc. de biol.*, 12 fév. 1898.
- Ausset.** — L'importance de l'examen méthodique des selles chez les enfants. *Pédiatrie pratique*, Lille, 1905, p. 121-124.
- Baldi.** — *Arch. de Ph.*, 1893, p. 122.
- Bar.** — *Soc. méd. des hôp.*, 22 mars 1900.
— *Soc. d'obstétrique de Paris*, 1903, VI, p. 149-152.
- Bar et Daunay.** — *Soc. d'obst.*, 1903.
- Bard.** — *Soc. de biol.*, 28 nov. 1903.
- Bargellini.** — Sui rapporto della urobilinuria alla condizione del tubo intestinale. *Lo Sperimentale*, 1892, p. 119.
- Beck.** — Formation de l'urobiline. *Wiener klin. Woch.* 29 août 1895.
- Beaunis.** — *Physiologie*, 1888.
- Bert (Paul).** — Matières fécales (in *Dictionnaire JACQUOD*, 1869).
- Bertrag.** — *Wiener med. Woch.*, n° 52, 1891.
- Berzélius.** — *Traité de chimie*. Trad. franç., tome VII.
- Binet.** — Sur les variations de quelques pigments urinaires. *Revue médicale de la Suisse romande*, 1894, p. 231.
- Bith.** — *L'Amino-acidurie*. Thèse de Paris, 1913.
- Bogomoloff.** — *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, Bd. XIII.
- Bogomoloff.** — Die Methoden der quantitativen Bestimmung des Urobilines im Harn. *Deutsche med. Woch.*, 1892, n° 43, et *Jahresbericht f. thier. Chemie*. vol. XXII, 1893.
- Bogomoloff et Koschlakoff.** — Unterschied zwischen der Pettenkoffer Gallensauren und Eiweissreaction. *Centralbl. f. die mediz. Wissenschaften*, 1868, p. 520, et 1869, p. 529.

- Boix.** — Etude clinique des ictères. In *Manuel de Méd.* DEBOVE et ACHARD, t. VI.
- Borrieu.** — Sur l'hydrobilirubine fécale. *Soc. de biol.*, p. 658, 16 avr. 1910.
- Bouchard** — *Leçons sur les auto-intoxications*, 1887, p. 241.
- Brezina.** — Sur la spécificité des fèces, différenciation de différentes sortes de fèces par la voie biologique. *Wiener. klin. Wochensch.*, n° 19, 9 mai 1907.
- Brezina et Ranzi.** — Sur l'examen biologique des fèces. *Wiener klin. Wochensch.*, n° 44, 29 oct. 1908.
- Brissaud et Bauer.** — Recherches expérimentales sur les relations entre l'élimination des pigments biliaires, de l'urobiline et de l'urobilinogène chez le lapin. *Soc. de biol.*, 9 mai 1908, p. 809, et 23 mai 1908, p. 909.
- Bunge.** — *Chemie.* Leipzig, 1898.
- Carlo-Merletti.** — *Revista venetia di cl. Medic.*, 1904.
- Contributo sperimentale allo studio della genesi della urobilina. *Acad. flor.*, 12, 1, 1897.
- Castaigne et Chiray.** — In *Manuel de Médecine* DEBOVE. ACHARD. Maladies du foie, 1910, p. 97.
- Castaigne et A. Weil.** — Hémorragie méningée avec biligénie locale. *Soc. de biol.*, 19 juin 1909, p. 1014.
- Caussade.** — *Néphrite pneumonique.* Thèse de Paris, 1899.
- Cawadias.** — L'examen fonctionnel de l'intestin par l'étude des fèces. Rev. génér. in *Progrès médical*, 1910, n° 21, p. 283-290.
- Chabrié.** — Sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique a frigore. *Ann. mal. org. génit.-urin.*, avr. 1891.
- Chassevant.** — Urobiline et urobilinurie. *Presse médic.*, 26 juin 1896, p. 52.
- Chauffard.** — Maladies du foie, in *Traité de Médecine* CHARCOT, BOUCHARD et BRISSAUD, tomes III et V.
- Séméiologie du foie, in *Traité de Pathologie générale* de BOUCHARD, tome V.
- Chauffard.** — *Soc. méd. des hôpitaux*, mai 1903.

- Chauffard.** — Les dissociations des états cholémiques. *Presse médicale*, 29 janv. 1913, p. 81.
- Chauffard et Rendu.** — L'urobiline fécale et sa valeur clinique. *Presse médicale*, 28 août 1907, p. 545.
- Clarens.** — *Etude critique des différentes théories sur l'origine de l'urobiline*. Thèse de Toulouse, 1903.
- Cothen.** — *Chemie-Zeitung*, 7 mars, XXIV, 79.
- Dastre.** — Article bile in *Dictionnaire de Physiologie* de RICHET. Tome II, fas. I.
- Dastre et Floresco.** — *Recherches sur les matières colorantes du foie et de la bile et sur le fer hépatique*. Paris, G. Steinheil, 1899.
- Debary.** — *Indicanurie. Urobilinurie*. Thèse de Lille, 1898.
- Debove.** — Discussion sur le traitement de la tuberculose. *Soc. méd. des hôp.*, 14 et 21 fév. 1896.
- Denigès.** — Recherches sur l'urobiline. *Soc. de biol.*, 20 mars 1897.
- Déroide.** — Sur la présence de l'urobiline dans l'urine. *Echo méd. du Nord*, 16 janvier 1898.
- Recherche de l'urobiline dans les urines. *Soc. de biol.*, 12 mars 1898.
- Deyeux.** — *Considération sur le sang des ictériques*. Thèse, an XII, p. 3.
- Disqué.** — Stercobiline. *Zeitschr. für phys. Chemie*, II, 259.
- Disque.** — Sur l'urobiline. *Zeitschrift f. physiol. Chemie*, Bd. II, p. 259, 1878.
- Dor.** — L'urobiline des gastéropodes, *Soc. de biol.*, 1902, p. 54.
- Doyon, Gautier et Policard.** — Action du chloroforme sur l'excrétion de l'urobiline. *Soc. de biol.*, 5 déc. 1908.
- Dreyfus-Brisac.** — *L'ictère hémaphérique*. Thèse de Paris, 1878.
- Durand.** — L'urobiline. *Progrès médical*, n° 4, 20 janv. 1910, p. 44.
- Engel et Moitessier.** — *Traité élémentaire de chimie biol., pathol. et clinique*, Paris, 1897.
- Esser.** — *Untersuchungen über die Entstehungsweise des Hydrobilirubins in Menschenkoerper*. Inaug. Diss. Bonn, 1896.
- Esoffe.** — *Pflüger's Arch.*, t. XII, 1876, p. 50.

- Fischler.** — Das Urobiline und seine klinische Bedeutung. *Münchener med. Wochens.*, 1906, t. LIII, 1784.
- Flischer.** — *Medicin.* Wiesbaden, J. F. Bergmann, 1896, S. 1161.
- Florence.** — *Journ. de Phys. et de Ch.*, 1908, série 6, XXVII, p. 145.
- Follet et Chevrel.** — *Gaz. des hôp.* 1910, p. 547.
- Foumouze.** — *Les spectres d'absorption du sang*, Thèse de Paris, 1871.
- Fourcroy.** — Bile in *La médecine éclairée par les sciences physiques*, 1792, tome III, p. 105.
- Frémy.** — *Encyclopédie chimique*, t. IX.
— *Chimie des liquides et des tissus de l'organisme*, 2^e partie VI, par le Dr Garnier, 1896. Dunod et Vicq, Paris.
- Frerichs.** — *Klinik der Leberkrankheiten*, Brunswick, 1858 ou traduct. franç., 1866, p. 102.
- Frain.** — *Gaz. des hôp.*, 5 et 12 novembre 1903 et 18 janv. 1906.
— *Hématolyse et hématogenèse*. Paris, 1910.
- Garrod et Hopkins.** — De l'urobiline, unité de l'urobiline. *J. of phys.*, XX, 1896, p. 112.
— *J. of phys.*, XXII, n^o 6, 1898.
- Garrod (Archibald).** — *Journal of physiology*, mars 1897, p. 190.
- Gaucher et Joltrain.** — Purpura chronique. Urobiligénie locale. Urobilinhémie et urobilinurie. *Journ. de méd. int.*, 10 oct. 1909.
- Gaultier (René).** — *Exploration fonctionnelle de l'intestin par l'analyse des fèces*. Th. Paris, 1905.
— *Précis de coprologie clinique*, 1907.
- Gautier.** — *Chimie appliquée à la physiologie, à la pathologie et à l'hygiène*, t. II, 1874.
— *Traité de chimie*, t. III, Paris, 1892, p. 620-639.
— *La chimie de la cellule vivante*.
— *Leçons de chimie*. Paris, 1897.
- Gautier et Monod.** — Procédé de recherche des corps du groupe de l'urobiline dans l'urine humaine. *Soc. de biol.*, 6 fév. 1909, p. 211.
- Gautier et Russo.** — L'excrétion normale des corps du groupe urobiline. Leur présence dans l'urine du lapin. *Soc. de biol.*, 19 juin 1908, n^o 21, p. 1026.

— *Soc. de biol.*, 13 janv. 1909.

Gautrelet — *Essais de spectroscopie urologique*, n° 1, etc., 1897.

Gautrelet. — Technologie de l'urobiline. *Revue des maladies de la nutrition*, fév. 1896.

— *Soc. de biol.*, 16 mai 1903.

Gérard. — *Académie des sciences*, t. CXXXII, p. 153.

— *Soc. de biol.*, 26 janv. 1901.

— *Acad. des Sciences*, 26 mai 1902.

Gerhardt. — De l'urobiline. *Zeit. f. klin. Med.*, XXXII, 1897, p. 303.

— *Hydrobilirubine et ictère*. Inaug.-Dissert. Berlin, 1890.

Giarre. — Pathogénie de l'urobilinurie. *Lo Sperimentale*, 4, p. 51.

— Genèse de l'urobiline. *Acad. med. fis. Fiorentina*, 14 janvier 1897.

— Genèse de l'urobiline. *Riforma med.*, 1^{er} fév. 1897.

— Pathogénie de l'urobiline. *Acad. med. fis. Fiorentina*, 12 fév. 1896

Gianasso (A. B.). — L'urobilinurie dans la chloronarcose. *Riforma med.*, n° 20, 19 mai 1906.

Gilbert. — Séméiologie du sang.

— In *Traité path. génér.*, BOUCHARD, t. IV.

— In *Traité de méd.*, CHARGOT, BOUCHARD, BRISSAUD.

Gilbert et Carnot. — *Les fonctions hépatiques*. Paris, 1902.

Gilbert et Castaigne. — *Soc. de biol.*, 15 avril 1899, 29 avril 1899, 29 juil. 1899.

Gilbert et Fournier. — Maladies du foie, in *Traité de méd. et de therap.*, BROUARDEL et GILBERT, t. V.

Gilbert et Herscher. — Stercobiline physiologique. *Soc. de biol.*, 16 nov. 1907.

— Stercobiline pathologique. *Soc. de biol.*, 7 déc. 1907.

— Sur la formation de la stercobiline dans l'intestin. *Soc. de biol.*, 28 déc. 1907.

Gilbert et Herscher. — Cholémie physiologique. *Presse méd.*, 31 mars 1906, p. 201.

Gilbert et Herscher. — De la stercobiline. *Presse méd.*, 26 août 1908.

Gilbert et Herscher. — Sur la diminution de coloration du sérum sanguin. *Soc. de biol.*, 23 nov. 1901.

- L'ictère hémaphéique. *Presse méd.*, n° 104, 27 déc. 1902.
- Les ictères acholuriques. *Presse méd.*, n° 60, 29 juil. 1903.
- Origine rénale de l'urobiline. *Soc. de biol.*, 28 juin 1902.
- L'urobilinurie. *Presse méd.*, n° 71, 3 sept. 1902.
- Gilbert et Lereboullet.** — La cholémie simple familiale. *Sem. méd.*, 24 juil. 1901.
- Giovanni Marini.** — *Rivista critica de Chemica medica*, n° 2, 1904.
- Gley.** — Remarques sur les recherches de Viglezio sur la pathogénie de l'urobilinurie. *Arch. de physiol.*, IV, 1, 1892.
- Gorodecki.** — *Ueber den Einfluss der experimental in den Koerper eingeführten Hemoglobine auf Secretion und Zusammensetzung der Galle.* Inaugural-Dissert., Dorpat, 1889.
- Gorup Bezanetz.** — *Traité de chimie biologique.* Traduction SCHLAGDENHAUFFEN. Paris, 1880.
- Grigaut.** — Recherche de l'urobiline dans le sang et les humeurs de l'organisme. *Soc. de biol.*, mai 1909, p. 725.
- Grimm.** — Sur l'urobiline dans l'urine. *Arch. f. path. Anat.*, CXXXII, p. 2.
- *Virchow's Arch.*, Bd. CXXXVI, p. 246.
- Grimbert.** — *Journal de Pharmacie et chimie*, 1888, 1^{er} mai et 16 mai 1911.
- Guiart et Grimberty.** — Article Urobiline. In *Précis de diagnostic clinique microscopique et parasitologique*, p. 757.
- Guignes.** — Quelques observations sur la recherche de l'urobiline dans les urines. *Bulletin des sciences pharmacologiques*, n° 2, 1909, p. 86.
- Guillain et J. Troisier.** — Biligénie hémolytique locale. *Semaine méd.*, mars 1909, p. 133, et *Revue de méd.*, juin 1909, p. 459.
- Guistianini.** — *Trattato de Chim. applicata*, III, p. 29.
- Gübler.** — *C. R. de la Soc. méd.*, 1857, p. 428.
- Hall.** — The estimation of fat in fæces. *British med. Journ.*, 1907, p. 1399.
- Hammarsten.** — Ein Beitrag zur Kenntniss der Menschengalle, in *Jahresber. f. Thierchemie*, 1878, t. VIII, p. 263.

— Ueber das Vorkommen von Gallenfarbstoff in dem Blutserum, in *Maly's Jahresbericht*, 1878, t. VIII, 129.

Hammarsten. — *Lehrbuch der physiol. Chemie*. Wiesbaden, 1889, p. 507.

Hanot. — Note pour servir à l'histoire de l'acholie. *Soc. de biol.*, 30 mai 1884.

— Note pour servir à l'histoire de l'acholie pigmentaire. *Soc. de biol.*, 26 jan. 1884.

— Ibid. *Arch. de Méd.*, janv. 1885.

— Cirrhose pigmentaire. *Soc. de biol.*, 13 mars, 17 juin 1893.

Hanot. — La bile incolore. Acholie pigmentaire. *Sem. méd.*, 1895, p. 497.

— *Soc. méd. des hôpitaux*, 14 et 21 fév. 1896.

Hanot et Schachman. — *Arch. de Phys.*, 1886 et 1887.

Harley (G.). — *Traité des maladies du foie*. Trad. RODET, 1890.

— Formation de l'urobiline. *Brit. med. Journ.*, 3 oct. 1896, p. 898.

Harris. — Hématoporphyrine. Ses rapports avec l'origine de l'urobiline. *J. of anatomy*, avril 1897.

Hayem. — *Congrès de Grenoble*, 1885.

— Recherches cliniques sur l'urobiline. *Soc. méd. des hôp.*, 22 juill. 1887.

— Considération sur la valeur diagnostique et pronostique de l'urobiline. *Soc. méd. des hôp.*, 13 déc. 1889.

— *Soc. méd. des hôp.*, 14 et 21 fév. 1896.

— *Leçons sur les maladies du sang*. Paris, 1900.

Hedenius. — Methode zum Nachweise der Gallenfarbstoffe in ikkerischen Flüssigkeiten. *Upsala Laekare foerenings* 29; 541. *Maly's Jahresb.* 1894, p. 385.

Hénocque. — *Soc. de biol.*, 29 oct. et 5 nov. 1892.

— *Archives de Phys.* 1892, t. V. I.

— Analyse spectrosopique du sang par l'examen direct des tissus. *Association française, Congrès de Besançon*, 1893.

— *Spectroscopie biol.*, II. Paris.

— *Hématospectroscope. Analyseur chromatique. Ophthalmo-spectroscope.*

- Herscher.** — *Origine rénale de l'urobiline.* Thèse de Paris, 1902.
- Etude physico-chimique de l'ictère. Origine rénale de l'urobiline urinaire et de la stercobiline : in *Les maladies du foie et leur traitement.*, Paris, 1910.
- Hewes et Adler.** — L'examen des fèces pour l'étude de l'état fonctionnel du tube digestif clinique. *Boston med. and surg. Journ.*, 1909, p. 429.
- Hildebrandt.** — La question de l'urobiline. *Deutsche mediz. Wochensc.*, n° 12, 19 mars 1908.
- Hildebrandt.** — Sur l'origine et la signification de l'urobiline, *Münchener medizinische Wochenschrift*, n° 14, 6 avril 1909, n° 15, 13 avril 1909.
- Hildebrandt.** — Sur la question de l'origine de l'urobiline. *Deutsche med. Woch.*, n° 50, 10 déc. 1908.
- Historical retrospect on earlier and critical consideration of contemporaneous researches on biliary pigments.* *Ann. Chem. Med.* London, 1879, p. 315.
- Hoppe-Seyler.** — Analyse qualitative et quantitative des fèces. *Encyclopédie clinique* FREMY, p. 256-263.
- *Berl. chem. Ber.*, 1894, p. 1066.
- *Arch. f. d. gesam. Physiol.*, t. X, p. 208.
- Ictère urobilinique. *Virchow's Arch.*, 1891., p. 30.
- *Chimie appliquée*, trad. SCHLAGDENHAUFEN, 1897.
- Stercobiline provenant de l'hématine. *Phys. Chimie*, p. 339 et 344. Edit. 1878.
- Huber.** — Ueber die Ursache und die Bedeutung der Urobilinurie. *Charité Annalen*, Berlin, 1906, p. 52.
- Ida.** — Urobilinurie dans l'enfance. *Lo sperimentale*, 1889.
- Jaffé.** — Beitrag zur Kenntniss der Gallen und Harnpigment. *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1868, p. 233, *ibid.*, 1871, p. 465.
- *Arch. für path. Anat.*, Bd XLVII. Heft III et IV, 1868.
- *Arch. f. d. gesam. Phys.*, Bd I.
- *Virchow's Arch.*, 1869, t. XLVII.
- *Centralbl. f. der med. Wissen.*, 1889.
- *Jahresb. f. thier. Chem.*, t. I, p. 33.

- Janert.** — *Ueber das specifische Gewicht menschlicher Fæces.* Berlin, 1906.
- Jolles.** — Recherche de l'urobilin dans les urines. *Arch. f. ges. Phys.* LXI, p. 11, 1895.
- Présence et recherche de l'urobilin dans l'urine normale et pathologique. *Centralbl. f. inn. Med.*, 48, 1895.
- Jones.** — Examination of the fæces. *Therap. Gaz.*, 1907, p. 318-322, et *North. Westh. med. Seattle*, 1909, p. 48.
- Juillet.** — *Contribution à l'étude des selles blanches chez le nourrisson.* Thèse de Paris, 1905.
- Katz.** — Signification clinique de l'urobilinurie. *Wiener med. Woch.*, 11 juillet 1891, *ibidem*, 1899.
- Kast et Mester.** — *Zeits. f. kl. Med.* Bd. XVIII, p. 469.
- Kaufmann.** — Ueber den diagnostischen werth Kothuntersuchung. *Med. Monatschrift*, 1895, p. 387.
- Kiener et Engel.** — Ictère et urobilinurie. *Gaz. heb. des Sciences méd. de Montpellier*, n° 34, 1887.
- Conditions pathogéniques de l'ictère et de ses rapports avec l'urobilinurie. *Arch. de phys. norm. et pathol.*, t. XX, n° 6, p. 198, 1887.
- *Soc. de biol.*, 6 oct. 1888.
- Kolbé.** — L'a b c de l'examen fonctionnel de l'intestin dans la pratique journalière. *Presse médicale*, 11 août 1909.
- Examen fonctionnel de l'intestin. *Arch. des mal. de l'app. digestif et de la nutrition*, mars-avril 1909.
- Kolisch.** — *Club méd. de Vienne*, 3 nov. 1897.
- Kratkow.** — Ueber den Einfluss der Unterbindung des Gallenganges auf den Stoffwechsel im thierischem Organismus. *Wratch*, 1891, n° 29, et *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1891, n° 51, p. 92.
- Krehl.** — *Pathologische Physiologie*, Leipzig, 1898.
- Krokiewicz i Batko.** — Nowy odzennik na barwiki zolicowey w moczu, in *Przegląd lekarski*. Krakow, 1898, p. 65.
- Krukenberg.** — *Maly's-Jahresber.*, 1885, p. 139.
- *Pigments.* Heidelberg, 1884.

- Küffrath.** — Ueber die Abwesenheit der Gallensäuren im Blut nach dem Verschluss der Gallen und des Milchbrustganges. *Arch. de phys.* de BROWN-SEQUARD, 1880, p. 92.
- Kühne.** — *Lehrbuch der physiologischen Chemie.* Leipzig, 1868.
- Kunkel.** — Ueber das Auftreten verschiedener Farbstoffe in Harn. *Virchow's Arch.*, t. LXXIX.
- Labbé.** — *Urologie de la scarlatine.* Thèse de Paris, 1903.
- Labbé et Carrié.** — Relations entre la stercobiline fécale et l'urobiline urinaire au cours des ictères par rétention. *Soc. de biol.* 20 mai 1911.
- Labadie-Lagrave.** — *Urologie clinique et maladies des reins.* Paris, 1888.
- Labage.** — Urobilinurie. *Proefschrift Leiden*, 1889.
- Lapicque.** — Le foie détruit l'hémoglobine. *Soc. de biol.*, p. 464, 1897.
- Lassaigne.** — Etude chimique du sang dans l'ictère et considérations sur cette liqueur. *Journ. de Chimie méd.*, 1825, cahier 6, p. 226.
- Lambling.** — Fèces. *Dictionnaire de WURTZ*, 2^e supplément.
- Le Canu.** — *Du sang.* Thèse Paris, 1837.
- Le Comte.** — The examination of the feces as an aid to diagnosis. *Atlanta Journal Record. med.* 1908-1909, p. 250.
- Lefèvre.** — *Spectroscopie* (Encyclopédie des Aide-Mémoires).
- Legrain.** — Urobilinurie. *Ann. des maladies des organes génito-urinaires*, déc. 1891, p. 859.
- Lemaire.** — *L'urobiline. Sa valeur sémiologique.* Thèse de Paris, 1905.
- La réaction de l'urohématine. *Presse méd.*, 8 oct. 1904.
- Lemaire.** — De la stercobiline. *Echo médical du Nord*, 10 janvier 1909.
- Lenoble.** — *Caractères sémiologiques du caillot et du sérum.* Thèse Paris, 1898.
- Lereboullet.** — *Les cirrhoses biliaires.* Thèse Paris, 1902.
- Lesieur, Monod, Morel.** — Recherches expérimentales et cliniques sur la signification de l'urobiline. *Soc. de biol.*, 29 février 1908.

- Lesieur et Morel.** — Y a-t-il normalement de l'urobiline dans l'urine humaine? *Soc. méd. des hôpitaux de Lyon*, 2 juin 1908. *Presse médicale*, 5 août 1908, p. 501.
- Lesné et Ravaut.** — Des rapports réciproques de l'hémoglobinurie, de la cholurie et de l'urobilinurie, consécutives à l'hématologie expérimentale. *Soc. de biol.*, 14 déc. 1900.
- Létienne.** — *De la bile à l'état normal et à l'état pathologique.* Thèse de Paris, 1891.
- Recherche des pigments biliaires dans l'urine. *Médecine moderne*, 23 juin 1894.
- Letulle.** — Cirrhose hypertrophique pigmentaire non diabétique. *Soc. méd. des hôp.*, 5 février 1897.
- Leube.** — Contribution à l'étude de l'ictère urobilinique. *Sitzungsberichte der phys. med. Gesellsch.*, Wurzburg. 1888.
- Nouvelle substance colorante pathologique de l'urine. *Arch. f. path. Anat.*, CVI, 2, p. 886.
- Nouvelle matière colorante pathologique de l'urine. *Sitz. der phys. med. Gesellsch.*, Wurzburg, p. 132, 1886.
- Lévy-Sirugue.** — Examen clinique des selles. *Gaz. des hôp.*, 1903, p. 1447.
- Liebermann.** — *Revue des sciences médicales*, 1876.
- Lobligeois.** — *Etude clinique et diagnostic des érythèmes scarlatineux au cours de la diphtérie.* Thèse de Paris, 1902.
- Lonnzka.** — *Urobiline et ictère urobilinique*, Inaug. Dissert., Wurzburg, 1888.
- Lorisch.** — Kalorimetrische Fäces-Untersuchung. *Zeitschr. phys. Chem.*, 19 mai 1904.
- Loyer (P.).** — *L'acholie pigmentaire chez les enfants*, Thèse Paris, 1906.
- Lynch.** — *Etude des fèces normales.* Buenos-Aires, 1905.
- Mac Munn.** — Origine de l'urohématoporphyrine et de l'urobiline normale et pathologique dans l'organisme. *The Journ. of phys.*, vol. X, p. 71. 1890.
- *Proceed of the Royal Society of London*, 1881, vol. XXXI, p. 206.
- Urohématine. *Jahrb. f. Thier.-chemie*, 1881, p. 214, 1885, p. 324.

- Bile pigments and others, *The Journ. of Phys.*, vol VI, n° 1 et 2.
- *Clinical chemistry of urine*, Churchill, London, 1889.
- Stercobiline provenant de la nourriture par hématine. *Journ. of Phys.*, X, p. 115.
- Hématoporphyrine *Journ. of Phys.*, t. XI, p. 13, 1890.
- Animal chromatology. *Proceedings Birmingham philosophical Society. Quaterly Journ. of microscopic Anat.*, 2 sept. 1895.
- Maly.** — Untersuchungen ueber die Gallenfarbestoffe. *Ann. de Chemie et Pharm.*, t. CLXXV, 1874.
- *Ann. Chem. et Phar.*, t. CLXI, p. 368, t. CLXIII, p. 77.
- *Centralbl. f. die med. Wissensch.*, 1871.
- Masius.** — *Centralb. f. med. Wissensch.*, 1871, n° 25.
- *Ibidem*, q. 1871, s. 849.
- Mathieu et Roux.** — *Maladies de l'appareil digestif*, Paris, 1907.
- Mayet.** — *Traité de Séméiologie*, p. 745.
- Méhu.** — *L'urine*. Asselin, Paris, 1880.
- *Chimie médicale*, 1870-78.
- *Journ. de phys. et de chimie*, 1878, t. XXVIII.
- Urobiline. *Bull. de l'Acad. de méd.*, p. 26, 1878.
- Meillère.** — *Tribune médicale*, 4 juillet 1903.
- Meinel.** — Sur la genèse de l'urobiline. *Centralbl. f. inn. Med.*, 2 mai 1903.
- Présence de formation de l'urobiline dans l'estomac, *Ibidem*, 2 mai 1903.
- Mettey.** — Thèse de Paris, 1904.
- Milian.** — *Tribune médicale*, 4 juin 1904.
- Moitessier.** — *Eléments de physique*, p. 257.
- Moller.** — La question de la genèse de l'urobiline. *Berlin. klin. Wochenschr.*, 20 déc. 1909.
- Monges (J.)** — Origine de l'urobiline fécale, 16 nov. *Soc. de biologie*, de Marseille, 1909.
- Monges (J.)** — *Valeur séméiologique de la Coprologie*. Thèse de Paris, 1909.
- Mongour.** — *Semaine médicale*, 16 sept. 1908, p. 456.
- *Congrès de méd. int.* Genève, sept. 1908.

- Monod (O.)** — Origine et valeur clinique de l'urobiline. *Archives des mal. de l'app. digestif et de la nutrition*. N° 5, mai 1909, p. 266-288.
- Morel et Monod.** — Technique très sensible pour rechercher l'urobiline applicable à tout liquide, même au sérum. *Soc. de biol.*, 8 fév. 1908, p. 205.
- Morfaux.** — *Recherches sur l'urobilinurie*. Thèse de Paris, 1899.
- Muggia.** — *Gaz. méd. de Torino*, n° 41, 1893.
- Muler (F.)**. — Ueber Untersuchungen von Icteres. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1887, p. 45.
- Müller.** — *Virchow's Arch.*, 131, 1893.
— *Zeitsch. f. Biologie*, 20, 1884, S. 327.
- Mumford.** — Some cases of protracted nonassimilation defect in the biliary pigment in the fœces, but Without jaundice. *Med. chron.* Manchester, 1908, p. 169.
- Mya.** — Pathogénie de l'urobilinurie. *Congrès méd. int.*, 1890.
- Mya.** — Vomissement urobilinique non fécaloïde dans l'occlusion intestinale, *Rivista clinica di Bologna*, p. 609, sept. 1887.
— Physiologie pathologique de l'ictère. *Arch. med. ital. f. lisch.*, 1891.
— Urobilinurie dans l'ictère. *Rivista gener. ital. di clin. Med.*, n° 5, p. 106, 1891.
— Sur la question de l'urobilinurie. *Lo sperimentale*, tome X, p. 71, 1896.
- Mya.** — L'urobilinuria nell'itterizia. *Giorn. della R. Accademia di medicinadi*, Torino, 1891.
- Myer.** — Examination of the fœces as a routine procedure. *J. Missouri M. Ass.*, St. Louis, 1908, p. 83-90.
- De Nabias.** — Recherche rapide de l'urobiline dans les selles. *Journ. de méd. de Bordeaux*, n° 51, 23 déc. 1906.
- Nepper.** — Constipation et sécrétion biliaire. *Gaz. des hôp.* 1908, p. 1516.
- Nencki et Sieber.** — Untersuchungen über den Blutfarbstoff. *Arch. f. experim. Path. und Pharmac.*, 1884, t. XVIII, p. 401.
— Ueber das Hæmatoporphyrine. *Arch. f. exp. Path. und Pharmac.*, vol. XVIII, p. 405, XX, p. 325, XXII, p. 430.

- *Journal f. prakt. Chemie.* t. XXXV, p. 333, 1882.
- *Bulletin Société chimique*, 3^e série, IV, 1895.
- Neubauer et Vogel.** — *Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harnes*, Wiesbaden, 1898.
- Nichols.** — Notes on the reactions and tests of bile pigments in urine and other organic fluids, in *Med. News.* N. Y., 1896, p. 717.
- Nicloux.** — Article fèces. *Dict. de physiol.* de RICHET.
- Nothnagel.** — Examination of the fèces. *Northwest Lancet*, 1905, p. 235.
- Von Oefele.** — Die praktische fœces analyse und ihr laboratorium. *Med. Bl.*, Wien., 1902, p. 317-319.
- Eine einzelne fœces analyse in rahmen der krankengeschichte besprochen. *Med. Bl.* Wien. 1902, p. 242-244.
- Diätetische Indicationen, diagnostische Anhaltspunkte und Therapie nach einer einzelnen Fœces-analyse.
- Nachträgliche Einleitung zu den koprologischen auf sætzen. *Deutsche med. Presse*, 1904, p. 164.
- Vorschlag zu einer Vereinbarung für systematische Kotanalysen. *Berl. d. deutsch. pharm. Gesellsch.*, 1904, p. 239-279.
- *Ausführliche Untersuchung des menschlichen Kotes*, Leipzig, 1904.
- Ausgangspunkte zur praktischen Kotanalyse. *Deutsche med. Woch.*, 1905, p. 81.
- *Technik der chemischen Untersuchung des menschlichen Kotes*, Leipzig, 1908.
- Oliviero.** — *Union pharmac.*, 1904.
- Parmentier.** — Maladies du sang. *Traité de Méd. et de Thérap.*, BROUARDEL et GILBERT, t. VI.
- Patella.** — De l'ictère. *Congrès de Médecine interne*, 1891.
- Patella et Accorimboni.** — L'urobilinurie dans l'ictère. *Arch. ital. clin. med.*, 1891.
- Pellacani.** — Pathogénie de l'urobiline. *Gaz. de spo.*, Milano, 1885.
- Pierracini.** — *Clinica moderna*, 1901.
- Piorrhy et Lhéritier.** — Choliémie, ictère, jaunisse, morbus regius, in *Traité des altérations du sang*, Paris, 1840.

- Planeller.** — Analisis químico y bacteriologio de las heces fecales. *Med. de los Niños*, Barcelona, 1909, p. 53-59.
- Poncet.** — *L'ictère hématique traumatique*, Thèse de Paris, 1874.
- Prévost et Binet.** — *Revue méd. de la Suisse romande*, 20 mai 1888.
- Quincke.** — Contribution à l'étude de l'ictère. *Virchow's Arch.*, t. XCV.
- Eigentümlicher Farbestoff in Harn. *Berliner klin. Wochensch.*, 1892, n° 36.
- Quincke et Hoppe Seyler.** — *Die Krankheiten der Leber*, Wien., 1889.
- Rank.** — *Münch. med. Woch.*, 30 sep. 1902.
- Ransom.** — Recherches sur la sécrétion de la bile dans un cas de fistule biliaire. *Associat. méd. britann. Congrès de Carlisle*, juil. 1896, et *Congrès de Londres*, 1897.
- Reale.** — Sur l'urobiline. *Rivista clinica e terap.*, n° 4, 1891, p. 171.
- Retterer.** — Article « Pigment » du *Dictionnaire Encyclop. des Sciences médicales*.
- Riva.** — *Gaz. med. de Torino*, 1892.
- De quelques pigments de l'urine humaine. Milan. 1894. *Gazetta medica di Torino*, 1894.
- Riva.** — Pathogénie de l'urobiline. Note critique. *Lo sperimentale*, 1896. *Société de Biologie*, 1905, p. 711-713.
- Riva et Zoja.** — Sulla bilina nelle feci et nelle urine, 1888.
- Roberts.** — *New-York State Journ. med.*, 1907, p. 10-14.
- Robin.** — *Leçons sur les humeurs. Des produits médiateurs en général, du méconium, du chyme et des fèces en particulier*, XXIX^e leçon, p. 943, 2^e édition, 1874.
- Robin (A.).** — De l'acholie pigmentaire. *Soc. de biol.*, 1^{er} mars 1884.
- Roch.** — Du peu de valeur du bleu de méthylène pour la recherche des pigments biliaires dans l'urine. *Bull. général de thérapeut.*, n° 19, 23 nov. 1906.
- Rolleston.** — *Société clin. de Londres*, 12 mars 1897.
- Rossi.** — *Rivista critica di clinica medica*, 1903.
- Roy.** — *Urobilinurie et glycosurie dans l'érysipèle*. Thèse Paris, 1893.

- Sabrazes et Lafargue.** — *Gaz. hebd. de Bordeaux*, 1903.
- Sabrazes et Muratet.** — *Soc. de biol.*, 4 juillet 1903, p. 212.
- Saillet.** — De l'urospectrine, *Revue de méd.*, p. 542, 1896.
- *Bulletin. gén. de théor.* 15 mai 1894.
- Urobiline dans les urines normales. *Revue de méd.*, fév. 1897.
- *Revue médicale de la Suisse romande*, 1897.
- Salisbury.** — The clinical value of fecal examination. *Med. Detroit*, 1905, p. 253.
- Salle.** — Hématoscopie clinique. *Arch. de méd. milit.*, sept. 1894.
- Salskowsky.** — *Practicum der physiologischen und pathologischen Chemie.* Berlin, 1906.
- Seriff.** — *Arch. de Phys.*, 1892, p. 594.
- Schmidt.** — Ueber Hydrobilirubin-bildung im Organismus. *Verhandl. des Kongr. f. inn. Med.*, 1896.
- Fœces-Untersuchungen in der Praxis. *Zeitschrift. für prak. Med.* 1900, p. 201-205.
- *L'examen fonctionnel de l'intestin.* Traduction KOLBÉ, Paris, 1909.
- Schmidt et Strassburger.** — *Die Fœces des Menschen*, Berlin, 1900.
- *Ibidem.* Berlin, 1902.
- Schmitt.** — *Matières colorantes de l'urine normale*, Th. de Paris, 1890.
- Schorlemmer.** — *Arch. f. Verdauungskr.*, 4, 1898, s. 151.
- Inaug. Dissert., Bonn, 1901.
- Silvestrini.** — Urobiline pigment jaune et lipochrome, *Clinica moderna*, 21 nov. 1900.
- Simon (Franz).** — *Medicin. Chemie*, t. I, p. 328.
- Simonini.** — *Revista de clinica pediatrica*, avril 1904.
- Stadelmann.** — *Der Icterus und seine verschiedenen Formen*, Stuttgart, 1891.
- Strassburger.** — Experimentelle klinische Untersuchungen über Fonctions-gährung des Darmes. *Deutsches Arch f. klin. Med.*, 1908.
- Steensma.** — Ueber den Nachweiss kleiner Mengen Gallenfarbstoffes in Fœces und Blut. *Centralblatt f. Phys u. Path.*, 1908, p. 231.

- Ueber die Untersuchung der Faezes auf Urobilin, *Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde*, 26 janv. 1907.
- Simplification de la méthode de Huppert Salkowski pour la recherche des matières colorantes biliaires dans les urines. *Nederl. Tijdschr voor Geneesk.*, 20 nov. 1909.
- Stokvis.** — *Das Gmelin'sche oxydations der Gallenfarbstoffe*, 1872.
- Ueber Einstimmung des Urobilins mit. einer Gallenfarbstoffe-Production. *Centr. für d. med. Wissensch.*, 1873.
- Studenski.** — Zur Frage der quantitativ. Bestimmung des Urobilins in Harn. *St-Petersburger Wochensch.*, n° 30, 1893.
- Supino.** — Sula ricerca di alcuni pigmenti biliari nelle feci e del loro significate clinico. *Gaz. d'Osped.* Milan, 1903, p. 203.
- Sweeney.** — What we learn from analyses of the fèces? *Lancet Clin.*, 1908, p. 646-652.
- Syllaba (Lad).** — Zur Diagnose der schwächeren Grade des Ikterus. *Folia hæmatologica*, 1904.
- Tarruella.** — *Sobre la urobilinuria*. Barcelona, 1899.
- Terrien.** — Thèse de Paris, 1899.
- Thudichum** — The progress of medical chemistry comprising its application to physiology. *Pathology and Practice of Medecine*. London, 1896.
- Uroerythrine. *Journ of the chemic Society*, t. XIII, p. 399, 1875.
- On the reaction of some biliary principles, particulary bilirubin with iodine in *Med. Press and Circ.* London, 1896, p. 203.
- The hart prize. *Essai*. 1863.
- Urochrome the colouring matter of urine. *Brit. m. J.* 1864.
- Chemische Untersuchung über die Gallenpigment. *J. of Pract. Chem.*, 1868, p. 169 et 257.
- Further researches on bilirubin and its compounds. *Journ. of the Chem. Society*, 1905.
- Tissier.** — Thèse de Paris, 1889, *Gaz. hôp.*, 1891, 14 juillet.
- Triboulet.** — Contrôle des fonctions biliaire et intestinale chez l'enfant par la réaction du sublimé acétique sur les selles. *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp.*, 1909, p. 445.

— Sur un procédé pratique d'appréciation de la fonction biliaire par l'examen des selles chez les nourrissons. *Soc. de biol.*, 12 mars 1909.

— Des selles bilieuses des nourrissons. *Soc. de Pédiatrie*, 16 mars 1909.

Triboulet. — Méthode pour l'examen rapide des fonctions biliaire et intestinale chez les enfants à l'état normal et à l'état pathologique. *La Clinique*, 12 mars 1909.

Triboulet, Ribadeau-Dumas, Harvier. — Sur l'examen, chimique systématique des selles dans la pathologie du premier âge. *Soc. de Pédiatrie*, 16 fév. 1909.

Troisier (J.). — Urobilinhémie d'origine hémolytique. *Soc. de biol.*, mai 1909, p. 739.

— *Rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires et de l'urobiline.* Thèse de Paris, 1910.

Tugendreich. — Mitteilung über Urobilinurie im Kindesalter. *Arch. f. Kind.*, vol. 38, fasc. 34.

Ullman. — The clinical importance of the examination of feces. *Buffalo med. Journ.*, 1896-1897, p. 89-98.

Ury. — Zur Methodik der Faekaluntersuchung. *Deutsche med. Woch.*, 1901, p. 718-723.

— Ueber einige praktischen Wichtige aus der Faekaluntersuchung. *Berlin. klin. Ther. Wochen.* — 1905, p. 1155-1159.

Vannini. *Urobilinurie.* Broch Bologne, 1897.

Van Lair et Masius. — Stercobiline. *Centralbl. f. d. mediz. Wissenschaft.*, 1871, n° 24.

Van Leersum. — Urobiline. *Tijd. voor Genees.*, 8 juin 1899.

Vaughan Harley. — *British med. Journ.*, 1896.

Vierordt. — *Analyse spectrophotométrique de l'urine.* (Die Anwendung des spectral Apparates, etc.), Tubingen, 1873. *Die quantitative Spectralanalyse und ihre Anwendung auf Physiologie*, etc. Tubingen, 1876.

— Stercorine. *Jarhrb. f. thier. Chemie*, 1875, p. 132.

Viglezio. — Sulla patogenesi dell' urobilinurie *Lo sperimentale*, anno XLV, 16 sept. 1901. Memori originali, fascicul. III et IV, p. 225-271.

- Vitali.** — Pathogénie et séméiotique de l'urobilinurie. *Il Morgagni* avril., 1897.
- Vitali et Hammarsten.** — Contribution à l'étude de la bile humaine. *Jahrb. thier. Chemie*, VIII, p. 263.
- Vossius.** — *Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmak.*, 1879, XI, p. 427.
- Wats.** — *Dictionnary of chimie*, t. II, p. 1.
- Weil (O.).** — Biligénie locale. *Journal méd. de Bruxelles*, 1909, p. 41.
- Weil-Hallé.** — Thèse de Paris, 1904.
— *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, 1904.
- Weiss.** — *Bull. de la Soc. imp. des natur. de Moscou*, 1884.
- Wernicke.** — Coprologia. *An. de cir. med. art.*, 1891, p. 585-602.
— *Lehrbuch der physiologischen Chemie*. Jena, 1897, p. 585.
- Wertheimer.** — *Arch. de Phys.*, 1893, p. 122.
- Wertheimer et Lepage.** — Sur les voies d'absorption du pigment biliaire du foie. *Arch. de Phys.*, 1897, p. 363.
- Widal et Joltrain.** — *Soc. de biol.*, 5 juin 1909., p. 927, et *Arch. de méd. exp. et d'an. path.*, sept. 1909, p. 644.
- Wile.** — The examination offœces. *N. York. Med. J.*, 1905, p. 475-478.
- Wilm et Henriot.** — *Chimie biologique*, III, Paris, 1889.
- Winter.** — Recherches de l'urobiline dans la bile. *Soc. de biol.*, 1889.
- Wurtz.** — *Dictionnaire de chimie pure et appliquée*, article Urine, t. III, p. 486, 1878.
- Yvon.** — *Manuel chimique de l'analyse des urines*, 4^e édition, p. 261.
- Zahorsky.** — Examinations of the stools of infants. *Pediatrics* N. Y., 1908, p. 760, 763.
- Zoja.** — Sul significato clinica delle feci grosse. *Clinica medica italiano*, Milano, 1898, pp. 588-590.
— Ueber Uroerythrine und Hematoporphyrine im Harm. *Centralbl. f. die med. Wissensch.*, 1892, n^o 39, p. 105.
— *Archivio ital. clin. med.*, 1893.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
EXPOSÉ.....	7
CHAPITRE I ^{er} . — <i>Techniques employées</i>	9
CHAPITRE II. — <i>Généralités</i>	14
L'urobiline à l'état physiologique.....	14
Urobilinurie pathologique.....	20
CHAPITRE III. — <i>L'urobilinurie au cours des ictères par rétention</i>	26
I. Faits cliniques.....	26
Observations personnelles..	32
Observations non personnelles....	42
1 ^o Observations de MM. Hayem et P. Tissier et de Quincke.....	42
2 ^o Observations de MM. Gilbert et Herseher..	43
CHAPITRE III. — <i>L'urobilinurie au cours des ictères par rétention (suite)</i>	49
II. Faits expérimentaux.....	49
Ligature du cholédoque chez le chien.....	50
Ligature du cholédoque chez le lapin.....	50
Expérimentation personnelle :	
1 ^o Ligature du cholédoque et fistule biliaire chez un chien.....	53
2 ^o Ligature du cholédoque chez le lapin.....	54
Conclusion :	
1 ^o Relations entre la stercobiline et l'urobiline.....	64
2 ^o Rôle du foie	65

	Pages.
CHAPITRE IV. — <i>Diffusibilité de l'urobiline</i>	67
1 ^o L'urobiline dans les humeurs non hémorragiques ..	67
2 ^o L'urobilinhémie.....	76
3 ^o Conclusions. — Diffusibilité de l'urobiline	81
CHAPITRE V. — <i>Circulation entéro-hépatique de l'urobiline</i>	84
1 ^o Circulation entéro-hépatique de la bile.....	84
2 ^o Urobilinhémie portale.....	86
3 ^o Urobiline dans la bile.....	89
CHAPITRE VI. — <i>Genèse de l'urobiline</i>	92
Théorie pigmentaire ou histogène.....	92
Théorie hépatique.....	93
Théorie rénale.....	96
Théorie sanguine.....	100
Théorie intestinale.....	104
Théorie entéro-hépatique.....	104
CHAPITRE VII. — <i>Valeur séméiologique de l'urobilinurie</i> ...	106
La perméabilité des voies biliaires.....	106
Le trouble fonctionnel du foie.....	110
CONCLUSIONS.. ..	115
BIBLIOGRAPHIE.....	119

